Postverlagsort Berlin

ZEITSCHRIFT
FÜR
KINDERHEILKUNDE

BEGRÜNDET VON
H. FINKENSTEIN · L. LANGSTEIN · M. v. PFAUNDLER
C. v. PIRQUET · B. SALGE

HERAUSGEGEBEN VON

PH. BAMBERGER, HEIDELBERG
C. BENNHOLDT-THOMSEN, KÖLN
R. DEGKWITZ, NEW YORK
W. KELLER, FREIBURG I. BR.
H. KLEINSCHMIDT, HONNEF/RH.
H. RIETSCHEL, WÜRZBURG
E. ROMINGER, FREIBURG I. BR.
B. DE RUDDER, FRANKFURT A. M.
A. WISKOTT, MÜNCHEN

85. BAND, 4. HEFT
MIT 40 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 7. JUNI 1961)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1961

Z. Kinderheilk.

Preis DM 24,80

Zeitschrift für Kinderheilkunde

Begründet 1910. Herausgegeben von H. Finkelstein, E. Freudenberg, L. Langstein M. v. Pfaundler, C. v. Pirquet, B. Salge, B. de Rudder, W. Keller, R. Degkwitz, E. Rominger u. a. Berlin, Springer.

Die Zeitschrift erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskripte nehmen entgegen:

Professor *Dr. C. Bennholdt-Thomsen*, Köln, Universitätskinderklinik,

Professor *Dr. Dr. h. c. E. Rominger*, Freiburg i. Br., Bergleweg 4,

Professor *Dr. B. de Rudder*, Frankfurt a. M.-Süd 10, Ludwig-Rehn-Str. 14.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20,— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 60,— für die Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der photomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer photomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0,30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901
Fernschreiber 04-61723

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301
Fernschreiber 01-83319

85. Band

Inhaltsverzeichnis

4. Heft

Seite

Bässler, R., F. K. Friederiszick u. C. Meyer, Zur Pathologie und Klinik der hämorrhagischen und nekrotisierenden Säuglingsenteritis durch Escherichia coli O 127:B 8. Mit 5 Textabbildungen 343

Gleiss, J., u. H.-G. Bohlmann, Zur Begrenzung der Sauerstoffkonzentration in geschlossenen Inkubatoren mit Hilfe eines automatischen, verlustfrei arbeitenden Begrenzers. Mit 2 Textabbildungen 358

Künzer, W., Untersuchungen über den Mangel an serumständigen thromboplastinbildenden Faktoren im Nabelvenenblut. Mit 8 Textabbildungen . 364

Iványi, Gy., E. Dux u. M. Illyés, Untersuchungen über die Phagocytosebereitschaft der Leukocyten von an interstitieller Pneumonie erkrankten Säuglingen. Mit 4 Textabbildungen 378

König, H., Untersuchungen über Bilirubintransportstörungen im Hinblick auf die Kernikterusgefährdung Frühgeborener und Neugeborener. Mit 3 Textabbildungen 387

Brüster, H., u. A. Mingers, Untersuchungen über die Existenz des Antithrombins IV im menschlichen Plasma. Mit 1 Textabbildung 397

Boda, D., u. L. Murányi, Über die Verwendbarkeit von Standard-Bikarbonat im Kindesalter zur Bestimmung der metabolischen Komponente im Säure-Basenstoffwechsel. Mit 5 Textabbildungen 406

Boda, D., u. L. Murányi, Der Wert der gleichzeitigen Standard-Bikarbonat- und CO_2-Druckbestimmung für die Diagnose klinischer Säure-Basengleichgewichtsstörungen. Mit 5 Textabbildungen 413

Klimt, F., Das Keuchhustenblutbild. Eine Studie an 319 stationär behandelten Patienten. Mit 3 Textabbildungen 423

Wenger, R., K. Hupka, E. Kriehuber und H. Mösslacher, Zur Diagnostik abnorm mündender Lungenvenen. Mit 4 Textabbildungen 440

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

BEHRINGWERKE AG.
MARBURG-LAHN
E. v. Behring

Zur Bestimmung von Properdin und Komplementfaktoren

Reagenzien »Behringwerke«

Zymosan
RPT-Serum
Trocken-Serum
Zur Bestimmung der Komplementfaktoren C'1, C'2, C'3 und C'4

Standardisiert
gut haltbar

FARBWERKE HOECHST AG vormals Meister Lucius & Brüning FRANKFURT (M)-HOECHST
Abteilung »Behring-Präparate«

MR 5 a

Seit Generationen gedeihen Kinder prächtig

MIT

SOXHLET-ZUCKER

weil dieser von Prof. Dr. von Soxhlet entwickelte Nährzucker — ein Dextrin-Maltosezucker — nicht gärt und zuverlässig Durchfälle verhütet.

weil eine Nahrung mit SOXHLETZUCKER sich dem Gesundheitszustand jedes Kindes gut anpassen läßt.

weil diese leicht zu bereitende und bekömmliche Säuglingsnahrung preisgünstiger ist als jede Fertignahrung und größte Sicherheit bietet.

Darum für gesunde und kranke Säuglinge den in Dauer- und Heilnahrungen millionenfach bewährten SOXHLETZUCKER.

Proben senden wir Ihnen gern

SOXHLET G.m.b.H., Berlin-Spandau, Staakener Str. 28

Praecutan

mildes, schwachsaures Hautreinigungsmittel, alkali- und seifenfrei, ungefärbt, nicht parfümiert, völlig reizlos, ausgezeichnet hautverträglich, erhöht den natürlichen Säuremantel der Haut und damit deren Abwehrfunktion.
Zur Verwendung bei allen Hautkrankheiten und für den Arzt ad. us. prop.

Praecutan fest

vereinigt die Vorteile des flüssigen Praecutan mit der bequemen Anwendungsweise eines Reinigungsmittels in Stückform.

Plastikflasche mit 100 g
200 g
1000 g
Stück ca. 90 g

Alleinverkauf für die Bundesrepublik:
DRUGOFA G.M.B.H. KÖLN
Postfach 367

Zur Bedeutung der freien Nucleotide

11. Colloquium der Gesellschaft für Physiologische Chemie am 28.—30. April 1960 in Mosbach/Baden

Mit 88 Textabbildungen. IV, 176 Seiten 8°. (4 Beiträge in deutscher und 2 Beiträge in englischer Sprache)
1961.

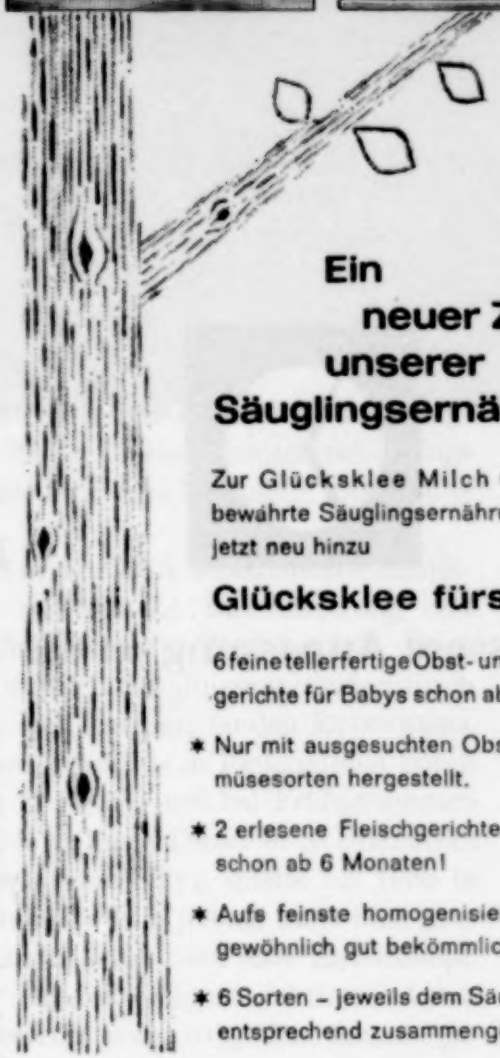
Steif geheftet DM 29,80

Die Mitglieder der Gesellschaft für Physiologische Chemie erhalten das 11. Colloquium zu einem um 20% ermäßigten Vorzugspreis

INHALTSVERZEICHNIS

Vorkommen und Bedeutung von freien Nucleotiden in Zellen und Geweben. Von Hanns Schmitz, Marburg a. d. Lahn · Uridine diphosphoglycosyl compounds and their importance in metabolism. By George T. Mills and Evelyn E. B. Smith, New York/USA · Die Stoffwechselfunktion der Cytidin-Coenzyme. Von Eugene P. Kennedy, Chicago/USA · Pyridinnucleotide und biologische Oxydation. Von Martin Klingenberg, Marburg a. d. Lahn · Flavoproteine. Von Helmut Beinert, Madison/USA · Metabolic interrelations between free and polymerized nucleotides. By Ulf Lagerkvist, Göteborg/Schweden · Diskussionen zu den einzelnen Vorträgen.

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG



Ein neuer Zweig unserer Säuglingsernährung

Zur Glücksklee Milch (7,5%) als bewährte Säuglingsernährung kommt jetzt neu hinzu

Glücksklee fürs Baby

6 feine tellerfertige Obst- und Gemüsegerichte für Babys schon ab 6 Wochen

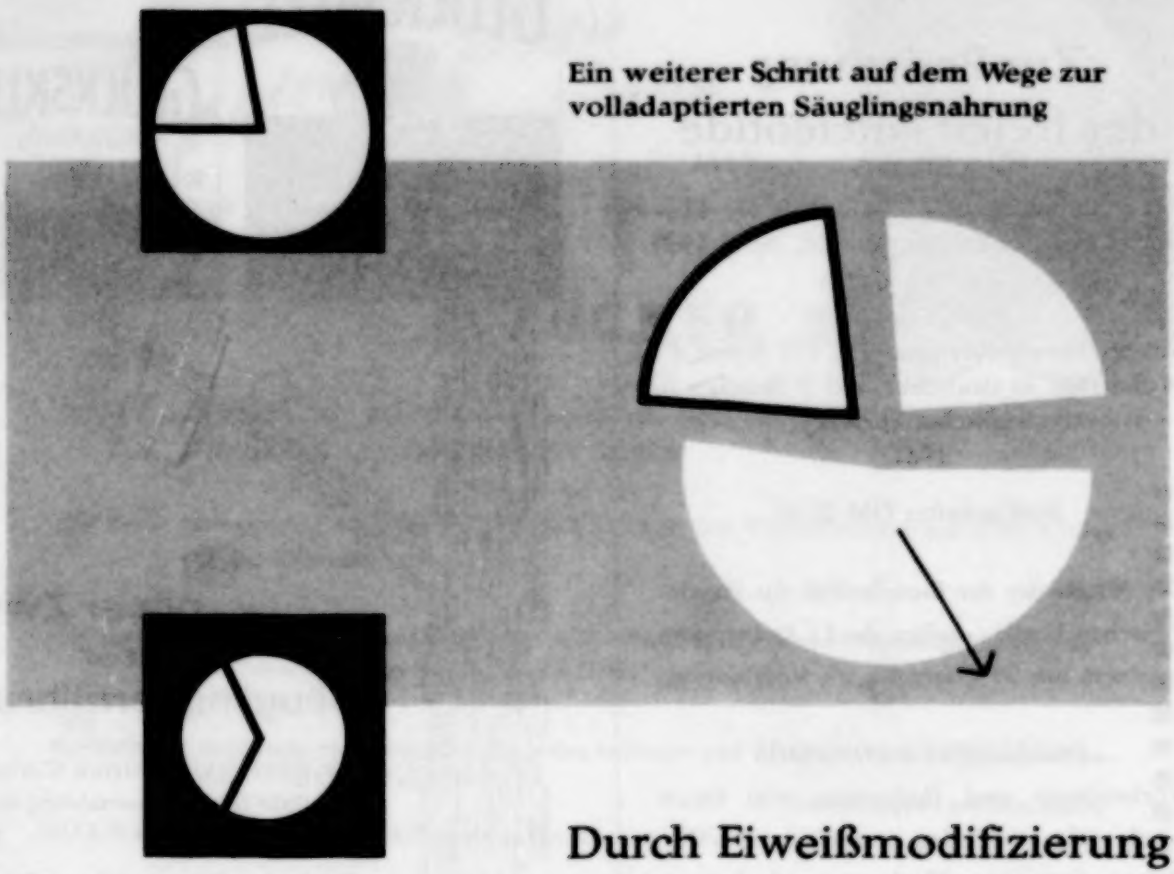
* Nur mit ausgesuchten Obst- und Gemüsesorten hergestellt.
* 2 erlesene Fleischgerichte für Babys schon ab 6 Monaten!
* Aufs feinste homogenisiert – außergewöhnlich gut bekömmlich.
* 6 Sorten – jeweils dem Säuglingsalter entsprechend zusammengestellt.

Karottensaft	Spinatbrei
Früchtebrei	Karotten mit Leber
Karottenbrei	Reis mit Kalbfleisch

* Viel schnellere Gewöhnung an die Erwachsenenkost durch die neue abwechslungsreiche Babynahrung.

Gern senden wir Ihnen Literatur über die Anwendung von Glücksklee Milch und „Glücksklee fürs Baby".

GLÜCKSKLEE HAMBURG Wissenschaftliche Abteilung



Ein weiterer Schritt auf dem Wege zur volladaptierten Säuglingsnahrung

Durch Eiweißmodifizierung

bessere Anpassung an die Muttermilch

Der Wachstumsgeschwindigkeit des Kalbes entsprechend, enthält Kuhmilch *dreimal* so viel Kasein wie Frauenmilch. Diese grundverschiedene Eiweißzusammensetzung macht die Kuhmilch für den menschlichen Säugling nur bedingt geeignet. Erst bei der HUMANA-Herstellung wird der Überschuß an schwerverdaulichem Kasein abgetrennt und durch Anreicherung mit hochwertigem Lactalbumin und Lactoglobulin eine frauenmilch-adäquate, quantitative und qualitative Korrelation der Eiweißkomponenten erreicht. Die aus der Kasein- und Kalziumreduktion resultierende leichte Eiweißverdaulichkeit von HUMANA wird durch eine zusätzliche *Fermentbehandlung* der Proteine frauenmilchgleich. Diese spezielle Eiweiß-Präparation erklärt die optimale Verträglichkeit von HUMANA – selbst bei Frühgeborenen an der unteren Grenze der Lebensfähigkeit.

Humana

Der Muttermilch getreulich nachgebildet

	Kuhmilch	Frauenmilch	HUMANA
Gesamt-Eiweiß	3,4%	0,8–2%	1,7%
davon Albumin + Globulin	0,6%	0,4–1,1%	0,8%
Kasein	2,8%	0,4–0,9%	0,9%

Die hier angegebenen Zahlen stellen Mittelwerte dar.

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 343—357 (1961)

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. H. Bredt) und der Universitäts-Kinderklinik Mainz (Direktor: Prof. Dr. U. Koettgen)

Zur Pathologie und Klinik der hämorrhagischen und nekrotisierenden Säuglingsenteritis durch Escherichia coli O 127:B 8

Von

R. Bässler, F. K. Friederiszick und C. Meyer

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 10. Februar 1961)

1. Einleitung

Unter den enteropathogenen Escherichia-coli-Typen, die im Säuglingsalter zu charakteristischen Enteritiden führen, kommt neuerdings dem Serotyp O 127:B 8 auch in Deutschland eine besonders unheilvolle Bedeutung zu.

Bereits bei der ersten im Jahre 1953 in den USA beobachteten Klinikepidemie durch diesen Typ, dessen serologische Identifizierung erst 2 Jahre später von Ewing erfolgte, fiel die starke Pathogenität dieses Keimes auf. Während nach Weingärtner bei Säuglingsenteritiden durch andere Coli-Serotypen die Letalität 6—8% beträgt, fanden Eisenberg, Spirack, Weiss u. Melgaard bei einer Epidemie in Philadelphia durch Dyspepsiecoli O 127:B 8 eine solche von 15,1%, und bei Frühgeborenen allein war die Letalität mehr als doppelt so hoch. Dieser in Nordamerika weit verbreitete und gefürchtete Dyspepsiecoli-Typ spielte bis 1959 in Deutschland keine Rolle. In diesem Jahre wurde jedoch auch hier erstmals von Friederiszick, Polanetzki u. Eris über eine Enteritisepidemie durch diesen Erreger berichtet, der sich als hochinfektiös und therapieresistent erwies. Die Letalität betrug etwa 10%. Die damals geäußerte Vermutung, daß dieser Dyspepsiecoli-Typ bald eine besondere pathogenetische Bedeutung erlangen könnte, hat sich seither leider bestätigt. Aus weiteren Veröffentlichungen (Stulberg, Zuelzer, Nolke u. Thompson; Eisenberg und Mitarbeiter sowie Dehnert u. Klimm) und zahlreichen persönlichen Mitteilungen geht hervor, daß der Coli-Typ O 127:B 8 heute an mehreren Kinderkliniken Westdeutschlands gegenüber anderen Typen eine beherrschende Stellung eingenommen hat. Diese Tatsache hat nicht nur größeres epidemiologisches Interesse erweckt,

sondern hat wegen der schweren Erkrankungsformen in den jüngsten Altersgruppen und der hohen Letalität besondere klinische und pathologische Bedeutung erlangt. In diesem Sinne berichteten kürzlich die zuletzt genannten Autoren über eine Heimepidemie durch Escherichia coli O 127:B 8 mit einer Letalität von 11%, die bei Säuglingen im 1. Trimenon sogar 15% überstieg.

Im Gegensatz zu diesen klinischen und epidemiologischen Mitteilungen sind ausführliche pathologisch-anatomische Untersuchungen in diesem Zusammenhang bisher nicht erfolgt. Auch die von Bernet, Graber u. Anthony autoptisch festgestellte subakute Gastroenterocolitis durch diesen Colityp bei 2 Kindern gibt nicht mehr als einen Hinweis, so daß es angezeigt erscheint, auf Grund eines größeren Untersuchungs- und Vergleichsmaterials eine Darstellung klinischer und morphologischer Beobachtungen zu geben und ihre pathogenetischen Beziehungen zu erörtern.

2. Beobachtungsgut und Methode

Für die Untersuchungen standen 25 Säuglinge bis zum Alter von 3 Monaten zur Verfügung, davon waren 15 Frühgeborene. In 16 Fällen ergaben die bakteriologischen Stuhluntersuchungen Escherichia coli O 127:B 8. Die übrigen 9 bakteriologisch nicht nachgeprüften Enteritiden waren im Rahmen der Epidemie mit der 1. Gruppe *gleichzeitig* erkrankt und wiesen völlig *gleichartige* klinische Verläufe und einen *gleichartigen* morphologischen Darmbefund wie die bakteriologisch bestätigten Fälle auf. Aus diesen Gründen wurden diese 9 Erkrankungen den ersten 16 Beobachtungen hinzugefügt (Tabelle).

Die Obduktionen erfolgten 6—24 Std nach dem Tode. Der Erhaltungszustand der Schleimhaut ließ in den meisten Fällen eine morphologische Beurteilung der Entzündungsform und -ausdehnung zu. Es wurden Oesophagus, Magen, Dünn- und Dickdarm sowie die parenchymatösen Organe nach Paraffineinbettung und Färbung mit H.E., van Gieson, Azan, Toluidinblau, Resorcin-Fuchsin, Sudan, Berliner Blau histologisch untersucht.

3. Klinische Befunde

Die den Untersuchungen zugrunde liegenden 25 Todesfälle ereigneten sich im Verlaufe eines Jahres vom Februar 1959 bis Januar 1960. Diesen Beobachtungen entsprachen über 300 Säuglingsenteritiden, die im gleichen Zeitraum durch denselben Erreger, Escherichia coli O 127:B 8, verursacht waren. Neben diesem Keim wurden in dem genannten Jahre auch andere Dyspepsiecoli-Typen in der Klinik festgestellt. Während diese aber nur in Einzelfällen auf andere Säuglinge übertragen wurden, breiteten sich die Dyspepsiecoli O 127:B 8 allen Vorkehrungen zum Trotz mehrfach epidemisch in der Klinik aus.

Die größte Zahl der Erkrankungen, insbesondere die weitaus größte Zahl der schweren Krankheitsverläufe, betraf Kinder im 1. Trimenon. Ältere Säuglinge und gelegentlich auch Kleinkinder zeigten mitunter

positive Stuhlkulturen ohne klinische Symptome. Sie bildeten aber gerade dadurch eine besondere Gefahr als Infektionsquelle. Die Letalität war sicherlich höher, als wir es bislang bei Infektionen mit anderen Dyspepsiecoli-Typen zu sehen gewohnt waren. Sie betrug anfangs mehr als 10%. Hauptverantwortlich für die hohe Letalität schien die weitgehende Resistenz des Erregers gegen alle damals verwendeten Antibiotica zu sein. Im Gegensatz zu den Angaben der amerikanischen Literatur bestand auch eine Unempfindlichkeit gegenüber Neomycin. Eine wesentliche Senkung dieser Letalitätsquote ergab sich erst nach Einführung des Polymyxins B in die Therapie. Konnte auch dieses Antibioticum den letalen Ausgang nicht in allen Fällen verhindern, so zeigten sich doch ermutigende therapeutische Erfolge. Unter den aufgeführten 25 Todesfällen hatten nur 8 Polymyxin B allein oder in Kombination mit anderen Antibiotica erhalten.

Von den verstorbenen Kindern war keines älter als 3 Monate. Im einzelnen handelt es sich um 15 Frühgeburten, 8 Säuglinge im 1. Monat und je einen im 2. bzw. 3. Monat. Abgesehen von den Frühgeborenen waren die übrigen Säuglinge zumeist anderweitig vorgeschädigt. So fanden sich allein 3 Neugeborene mit schweren Leberveränderungen bei Erythroblastose. Die Krankheitssymptome entsprachen den klassischen Beschreibungen der Dyspepsiecoli-Enteritis: Initialer Fieberanstieg, Erbrechen, Kreislaufstörungen. Durchfälle und Gewichtsabfall traten meistens erst am 2. oder 3. Tag auf. Die Stühle waren dünn-schleimig oder wäßrig-spritzend. Doppelinfektionen änderten die Schwere des Krankheitsbildes nicht. Andererseits verhinderten vorangegangene Infektionen mit anderen Coli-Typen keineswegs die spätere Enteritis durch O 127: B 8. Eine klinische Unterscheidung der Enteritis durch Escherichia coli O 127:B 8 von Enteritiden durch andere Dyspepsiecoli-Typen war nicht möglich. Im ganzen gesehen war bei den Erkrankungen durch den Typ O 127:B 8 der Anteil der schweren Verlaufsformen vergleichsweise viel größer. Hinsichtlich der schwersten und schließlich tödlich endenden Fälle ließen sich 2 voneinander unterscheidbare Krankheitsverläufe beobachten: Die *perakute Form* wurde ausschließlich bei unreifen Frühgeborenen gesehen. Hier entwickelte sich plötzlich in wenigen Stunden ein lebensbedrohlicher Zustand mit Durchfällen, Gewichtssturz und Kreislaufkollaps. Der Leib war aufgetrieben, Fieber fehlte zumeist. Alle sofort eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen waren ohne jeden Einfluß auf den foudroyanten Ablauf. Sehr schnell traten zentrale Atemstörungen hinzu und oft kam es zu terminalem Erbrechen. Der Tod erfolgte 24—48 Std nach dem klinisch erfaßbaren Krankheitsbeginn. Bei allen übrigen Beobachtungen verlief die Enteritis als *protrahierte Form* über 1—3 Wochen. Hier entwickelten sich die Symptome etwas langsamer und in einigen der schwersten Fälle konnte eine kurzfristige

Tabelle. *Übersicht der untersuchten Fälle von Säuglingsenteritis durch Escherichia coli O 127 : B 8*

Lfd. Nr.	Name	F = Frühgeburt R = reif. Geschlecht	Enteritis: Beginn in Tagen (= Alter)	Enteritis: Erkrankungsdauer in Tagen	Esch. coli O 127 : B 8	Path.-anat. Ausdehnung: Oesophagus	Magen	Duodenum	Jejunum	Ileum	Colon	Rectum	Komplikationen: Peritonitis	Komplikationen: Perforation	Begleitkrankheiten und Bemerkungen
1	H. A.	F ♀	16	15	+			(+)	+	+	(+)		+		Dystelektasen der Lunge
2	L. U.	F ♂	8	17	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+		Zust. n. Sectio, Icterus neonat., Tentor.-Riß
3	B. M.	R ♀	8	16	+		+	+	+	+	+	(+)	+		Rh-Erythroblastose, Ikterus
4	L. H.	R ♂	10	10	+	+	+	+	+	+	+	+	+		Starker Ikterus, Lungen- u. Subarachnoid.-Blutungen
5	F. E.	F ♀	24	31	+				+	+	+		+	+	Dystelektasen, Lungenblutungen, Omphalitis (Staph.)
6	E. E.	R ♂	10	8	+			+	+	+	+	+	(+)		Rh-Erythroblastose, Ikterus
7	B. F.	R ♂	44	ca. 6	+				+	+			+		Dystelektase der Lunge Meningitis mit Blutungen, zugleich Salm. anatum
8	B. A.	R ♂	52	8	+			+	+	+	(+)		(+)		Adrenogenit, Syndrom, zugleich DC O 111 : B 4
9	Z. M.	F ♂	20	7	+	+	+	+	+	+	+	+	+		Zwilling, Dystelektasen Otitis med., Sinusthromb.
10	K. U.	R ♂	12	1	+		+	+	+	+	+				Zwilling, Icterus neonat. Dystelektasen, zugleich Bact. proteus
11	G. S.	F ♂	ca. 40	2	+				+	+					Schleimige Bronchitis, abklingende Enteritis

12	T. R.	F ♀	35	21	+				+	+	+	(+)	+	+	Zwilling, eitrige Peritonitis, Lebernekrosen
13	M. P.	R ♂	62	11	+				+	+	+				Dystelektasen, Bronchitis
14	N. R.	R ♂	25	19	+				+	+	+	(+)	+		Toxikose, Dystelektasen
15	T. L.	F ♂	12	1	+		+	+	+	+	+	+	+		Zwilling, Mißbildungen der Extremitäten
16	H. G.	F ♀	17	8	+			(+)	+	+	+				Dystelektasen und Blutungen in die Lunge
17	N. P.	F ♂	8	13				(+)	+	+	+	(+)	+		Zust. n. Sectio, Ikterus
18	T. S.	F ♂	20	15				+	+	+	(+)				Icterus neonat.
19	T. G.	F ♀	20	10						+	+		+		Zwilling, Schleimaspiration in die Lunge
20	G. E.	F ♀	23	10				+	+	+	+		+	+	Dystelektasen
21	H. C.	R ♂	1	5		+	+	+	+	+	+	+	+	+	Ileus, Perforationsperitonitis, Zust. n. Colektomie, seröse Hepatitis
22	D. H.	F ♂	18	2			+	+	+	+	+		+		Leptomening. Blutungen
23	Z. R.	F ♂	20	9				(+)	+	+	+				Zwilling, Dystelektasen
24	D. P.	R ♀	5	8						+	+		+		Zust. n. Sectio, Broncho-pneumonie
25	E. N.	F ♂	2	4				+	+	+	+				Tentoriumriß, Broncho-pneumonie

Besserung bemerkt werden. Jedoch blieben die Stühle enteritisch, wurden zunehmend schleimiger und enthielten schließlich Blutbeimengungen. Die Temperatur war labil und eine Gewichtszunahme blieb aus. In dieser Phase mangelnden Gedeihens kam es plötzlich unter schockartigen Zeichen zum Ileus, und peritoneale Reizsymptome wiesen in einigen Fällen auf die Durchwanderungsperitonitis oder auf Darmperforationen hin.

1954 beschrieben Koettgen, Braun u. Wengler eine „Ulceröse Enteritis der Frühgeborenen", die damals eine Zeitlang auf unserer Frühgeborenenabteilung um sich griff. In gewissen, wenn auch nicht in allen Kriterien erinnert das von Koettgen und Mitarbeitern beschriebene Krankheitsbild an den Ablauf der letal endenden Dyspepsiecoli-Enteritis durch O 127:B 8. Auch die ähnlichen Obduktionsbefunde könnten hierfür sprechen. Sehr eingehende Nachforschungen führten damals hinsichtlich des Erregers zu keinem eindeutigen Ergebnis. Angesichts der vorstehenden Untersuchungen erscheint es nun möglich, daß ein kulturell und serologisch damals noch nicht erfaßbarer Coli-Typ auch für jenes Auftreten ulceröser Enteritiden verantwortlich war.

4. Beispiele typischer und ungewöhnlicher klinischer Verläufe der Enteritis

Fall 1 (Nr. 15, T. L.). Sehr unreife Zwillingsgeburt mit multiplen Mißbildungen der Extremitäten. Geburtsgewicht 1470 g. Bei der Aufnahme am 1. Lebenstag unregelmäßig krächzende Atmung, Dyspnoe und Cyanose erwecken den Verdacht auf geburtstraumatische Hirnblutung. Daher sofort Konakion und Styptobion. Unter Sauerstoffzufuhr im Incubator allmähliche Normalisierung der Atmung. Am 3. Tag Ikterus, vom 8. Tag an stetige Gewichtszunahme unter Humanamilch. Am 12. Tag entwickelte sich innerhalb weniger Stunden eine schwere Enteritis mit Erbrechen, dünnen schleimigen Stühlen und grau-fahler Hautverfärbung. Subfebrile Temperaturen. Therapie: Absetzen der Nahrung, Infusionen, Leucomycin (3mal 25 mg p.d.) Am Nachmittag des folgenden Tages zunehmende Spannung und Auftreibung des Leibes, Verdacht auf Ausbildung einer Peritonitis. Schneller Verfall, Asphyxie und Exitus am gleichen Tage. Im postmortal entnommenen Darminhalt Escherichia coli O 127:B 8.

Obduktionsbefund (S.-Nr. 492/59; gekürzt): Schwere hämorrhagische und stellenweise nekrotisierende, pseudomembranöse Gastroduodeno-Enterocolitis. Dilatation und Blähung des Dünndarmes, flüssiger gelblich-hämorrhagischer Darminhalt. Frische fibrinöse Durchwanderungsperitonitis. Etwa 10 cm^3 gelbliches Exsudat in der Bauchhöhle. Zeichen der Unreife.

Epikrise: Bei einem unreifen frühgeborenen Säugling entwickelte sich am 12. Tage eine *perakut verlaufende Enteritis*, die am 2. Tage infolge einer Durchwanderungsperitonitis zum Tode führte.

Fall 2 (Nr. 2, L. U.). Frühgeborenes, durch Sectio entbunden. Geburtsgewicht 1860 g. Kliniksaufnahme am 1. Tag. Verdacht auf geburtstraumatische Hirnschädigung. Therapie: Konakion, Styptobion. Nach Sauerstoffzufuhr Erholung; Humanamilch. — Icterus neonatorum am 6. Tag. 2 Tage später Dyspepsie, Stuhlkultur: Escherichia coli O 127:B 8. Trotz Nahrungsentzug, parenteraler Flüssigkeitstherapie, Infusionen und Antibiotica (Achromycin, Erythromycin) weiterhin Durchfälle, Erbrechen und Gewichtsabnahme. Subfebrile, schwankende Temperaturen. Am 17. Erkrankungstag bei Nahrungsaufnahme plötzlich Auftreibung des Bauches, heftiges Hämatinerbrechen, Kollaps und Atemstörung. Kurze Zeit später Exitus.

Obduktionsbefund (S.-Nr. 231/59; gekürzt): Schwere hämorrhagische, herdförmig nekrotisierende und ulceröse Enterocolitis, Gastritis und Oesophagitis (hist.), Dilatation und starke Blähung des Dünndarmes, multiple, segmental am Mesenterialansatz angeordnete frische Erosionen. Dünnbreiiger und flüssiger, gelblich-roter Darminhalt. Allgemeine Dystrophie. Ikterus und geringe Hämosiderose der Leber (hist.). Zeichen der Unreife.

Epikrise: Frühgeborener Säugling mit einer *protrahiert verlaufenden schweren Enteritis*, die nach 17 Tagen unter dem Bild einer Peritonitis zum Tode führte. Morphologisch bestand eine ausgedehnte Entzündung des gesamten Magen-Darmkanals mit frischen Blutungen und Durchwanderungsperitonitis.

Fall 3 (Nr. 14, N. R.). 2 Wochen alter Säugling wird mit dem Vollbild der Toxikose aufgenommen. Das Gewicht (2400 g) liegt gut 800 g unter dem Geburtsgewicht. Im Stuhl: Escherichia coli O 111:B 4. Therapie mit Dauertropf, Herz- und Kreislaufunterstützung, Nahrungsaufbau. Gutes Gedeihen. Nach 3 Wochen „Dyspepsierezidiv". Diesmal Klinikinfektion mit Escherichia coli O 127:B 8. Mehrfach im Stuhl kulturell nachgewiesen. Therapie wie zu Beginn, zusätzlich als Antibiotica Polymyxin und Leucomycin oral. Offensichtliche Besserung der Erkrankung, Gewichtszunahme. Am 19. Tag der Zweiterkrankung plötzlich Atemstörungen, Bradykardie, Arrhythmie, Untertemperaturen und Exitus.

Obduktionsbefund (S.-Nr. 356/59; gekürzt): Katarrhalische und chronisch fortdauernde Enterocolitis mit starker Verbreiterung der Submucosa und fibrinöse Peritonitis (hist.). Multiple, weitgehend gereinigte Ulcera in Colon und Sigma. Multiple, kleine Erosionen am Mesenterialansatz der unteren Ileumschlingen. Allgemeine Dystrophie. Hyperämie von Leber und Milz. Dystelektasen der Lunge.

Epikrise: Der 2 Wochen alte Säugling erkrankte nach einer Dyspepsie mit Escherichia coli O 111:B 4 bei einer Klinikepidemie an einer erneuten Dyspepsie durch Escherichia coli O 127:B 8. Nach Besserung aller klinischen Symptome plötzlicher *Exitus in der Reparationsphase*. Histologisch zeigte sich eine chronisch-fortdauernde Enterocolitis und Peritonitis, die zum Tode geführt haben.

Fall 4 (Nr. 20, G. E.). Frühgeborenes, kam wegen Erythroblastoseverdacht zur Aufnahme. Geburtsgewicht 1810 g. Mäßiger Ikterus (5,6 mg Gesamtbilirubin), starke Normoblastose. Blutgruppeninkompatibilität bestand nicht. Gutes Gedeihen nach Abklingen des Ikterus. In der 4. Woche im Rahmen einer Enteritisepidemie durch Escherichia coli O 127:B 8 Dyspepsie mit Fieberanstieg, Erbrechen, Gewichtsverlust und wäßrig-schleimigen Stühlen. Therapie mit Tee, Infusionen, Antibiotica (Polymyxin, 3mal 20 mg oral 5 Tage lang). Besserung der Enteritis. Nach 4 Tagen während des Nahrungsaufbaues plötzlich peritonitische Reizerscheinungen. Daraufhin wieder Absetzen der Nahrung und i.v. Dauertropf. Antibiotica: Paraxin und Reverin. Am 18. Krankheitstag bei erneutem Versuch des Nahrungsaufbaues wiederum akutes abdominelles Syndrom mit starker Leibspannung, Vorwölbung, Kreislaufkollaps und Exitus.

Obduktionsbefund (S.-Nr. 357/59; gekürzt): Schwere hämorrhagische, nekrotisierende und ulceröse Enterocolitis mit segmentaler Anordnung der Schleimhautveränderungen im Jejunum. Etwa stecknadelkopfgroße frische und gleichgroße ältere gedeckte Perforation im Colon descendens. Fibrinöse und eitrige Peritonitis im Bereich des Colon descendens und der vorderen Bauchwand. Gelblich-trübes Exsudat in der Bauchhöhle. Allgemeine Dystrophie. Dystelektasen der Lunge.

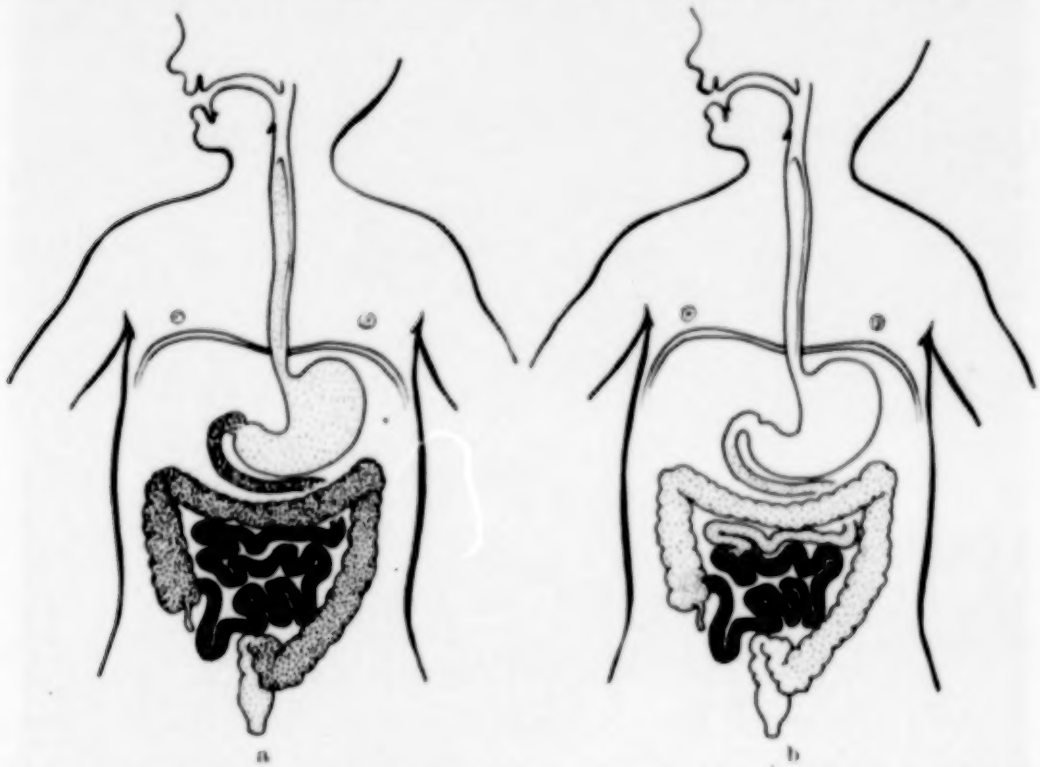
Epikrise: Frühgeborener Säugling, erkrankte während einer Enteritisepidemie durch Escherichia coli O 127 : B 8 an einer protrahiert verlaufenden Dyspepsie, die vorübergehend gebessert werden konnte. In der 3. Krankheitswoche plötzlicher *Exitus infolge schwerer eitriger Perforationsperitonitis.*

5. Pathologisch-anatomische Beurteilung

A. Makroskopische Untersuchungen. Die morphologischen Veränderungen dieser Enteritisform waren in den meisten Beobachtungen durch ihre ungewöhnliche Ausdehnung, durch den Schweregrad der Entzündung und ihre deletären Komplikationen gekennzeichnet. Die Darmwand wies eine auffällige Verbreiterung, Steifheit und düstere Rötung auf und ließ ferner ein vergröbertes und zum Teil waschbrettartiges Schleimhautrelief mit Fibrinexsudationen, Pseudomembranen, mehr oder weniger tiefgreifenden Nekrosen, Ulcerationen und Blutungen erkennen. Während allgemein die Gleichartigkeit dieser Entzündung verschiedener Darmabschnitte im Vordergrund stand, konnte in 4 Fällen (Nr. 1, 6, 7, 20) eine segmentale Ausprägung der Enteritis festgestellt werden, die an die Merkmale der Enteritis necroticans, des Lübecker Darmbrandes, erinnerte. Regelmäßig waren Jejunum, Ileum und Teile des Colons erkrankt, wo sich auch die schwersten morphologischen Veränderungen zeigten. In den übrigen Teilen des Verdauungstraktes wechselte der Ausdruck der Enteritis vom schleimigen Katarrh über die pseudomembranöse nekrotisierende Form zur schwersten ulcerösen Entzündung, die in einigen Fällen Speiseröhre, Magen und den gesamten Darm gleichartig befallen hatte. Ödematöse Durchtränkung, Blutungen und Geschwürbildung in den Schichten der Darmwand führten zu einer Auflockerung der Texturen und ermöglichten das rasche Durchwandern der Erreger bis zur Serosa. So erklärt sich die große Zahl der Komplikationen, insbesondere der fibrinösen, teils eitrigen Peritonitiden, die in 2 Fällen bei Frühgeborenen schon nach 1—2tägigem Krankheitsverlauf zu beobachten waren. Darmwandperforationen mit eitrig-kotiger, diffuser und gedeckter Peritonitis fanden sich 4mal und im Colon ascendens, transversum und descendens lokalisiert. In 2 Fällen, in denen multiple Durchbrüche der Darmwand vorlagen, zeigten die feingeweblichen Untersuchungen schwere ulceröse, nekrotisierende und sequestrierende Entzündungsformen. Bemerkenswerte pathologische Beziehungen dieser Beobachtungen zu dem Alter der Säuglinge, zu Verlauf und Dauer der Erkrankung waren nicht zu ermitteln. Wohl aber fanden sich die in Abb. 1 dargestellten Zusammenhänge zwischen Alter sowie Reifegrad der Säuglinge und Ausdehnung sowie Schwere der Enteritis: Bei Frühgeborenen, unreifen und reifen Kindern bis zum Alter von 3 Wochen hatte die Entzündung von Jejunum und Ileum auf Duodenum, Magen und Oesophagus, die unteren Colon-

abschnitte und das Rectum übergegriffen. Bei allen älteren Säuglingen entsprach die Topik der Enteritis den gewöhnlichen Prädilektionsgebieten der Dyspepsie durch andere Erregertypen.

B. Pathohistologisch fanden sich nach einem *akuten klinischen Verlauf* von 2 oder 3 Tagen im Stroma der Dünndarmzotten lockere lymphoidzellige Infiltrate mit Plasmazellen und eosinophilen Granulocyten sowie Metamyelocyten, hyperämische,



a b

Abb. 1a u. b. Ausdehnung und Schwere der Enteritis durch Escherichia coli O 127:B 8 a bei Frühgeborenen und Säuglingen bis zum Alter von 3 Wochen, b bei älteren Säuglingen

zum Teil kolbenförmig sich vorwölbende Capillarschlingen und eine ödematöse Durchtränkung des Stratum proprium sowie der Gruenhagenschen Räume. Das stellenweise gut erhaltene Epithel war in seinem Verband aufgelockert, desquamiert oder im Verlauf fortschreitender Zottenspitzennekrosen (Abb. 2 u. 3) untergegangen. Schon in dieser frühen Entzündungsphase waren die Zeichen stärkster Kreislaufstörungen der terminalen Strombahn zu erkennen, die zu Stase, herdförmigen Blutungen, hämorrhagischen Infarkten und zu Nekrosen umschriebener Schleimhautabschnitte geführt hatten. Mit zunehmender Dauer des Entzündungsreizes verstärkte sich das auf Submucosa und Muscularis übergreifende Ödem. Während die Zellulation diesen exsudativen Vorgängen gewöhnlich nachfolgte, standen die frischen perivasculären Blutungen in fast allen Fällen der jüngeren Altersgruppe im Mittelpunkt. Die diffusen capillären Schleimhautblutungen wurden gewöhnlich von der Muscularis mucosae und den oberen Schichten der Submucosa begrenzt, in deren Höhe die capillären Verteilernetze für die Mucosa lokalisiert sind (Patzelt). Die Unterschleimhaut wies neben extrem dilatierten Venenästen in der Regel geringe und herdförmige perivasculäre Blutungen auf. Einige Fälle zeigten jedoch auch in dieser Schicht schwerste und ausgedehnte Hämorrhagien, die bis in die Ring- und Längsmuskulatur hineinreichten und an verschiedenen Stellen zu umfangreichen

Abb. 2

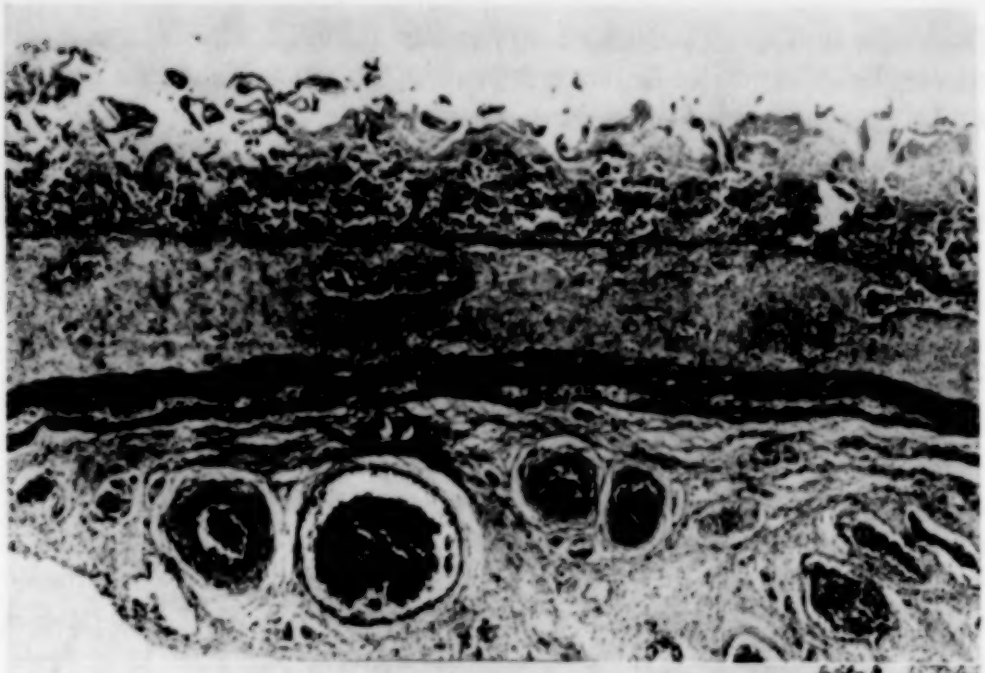


Abb. 3

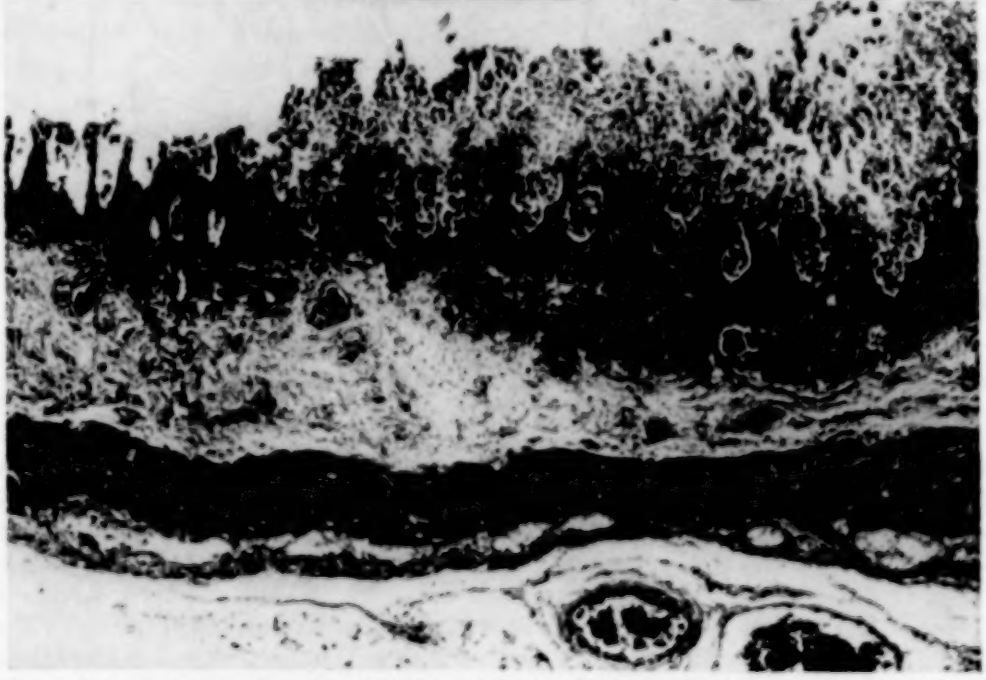


Abb. 2. (Fall Nr. 22) Akute katarrhalisch-schleimige Colitis. Starke Hyperämie, herdförmige Blutungen und Ödem der Submucosa und des Mesenteriums. Lymphgefäße in der rechten unteren Bildecke erweitert und von eiweißreichem Chylus und Lymphocyten gefüllt. Form., Paraff., H.E., Vergr. 50mal

Abb. 3. (Fall Nr. 6) Schwere hämorrhagische und nekrotisierende Ileitis. Ausgedehnte Blutungen in Mucosa, Submucosa und Muscularis. Starkes Ödem der Submucosa und der Auerbachschen Plexus. Durchwanderungsperitonitis. Form., Paraff., H.E., Vergr. 50mal

Myolysen geführt hatten. Die submucösen Venen enthielten häufig halbmondförmige oder ringartige Fibrinniederschläge, die sich dem Endothel dicht angelagert hatten. Ferner fanden sich breit aufgequollene Grundhäutchen in Capillaren sowie Venenästen und in dem umgebenden submucösen Bindegewebe metachromatisch reagierende Faserverquellungen und Ödemseen.

Nach *1—2wöchiger Krankheitsdauer* waren an den Stellen der Mucosanekrosen Schleimhautgeschwüre festzustellen, ferner rundzellige Infiltrate und Fibrinniederschläge. Hier konnten häufig Pseudomembranbildungen beobachtet werden. In der Submucosa traten neben herdförmigen rezidivierenden Blutungen dichte Infiltrate aus Lymphocyten, Plasmazellen, neutrophilen und eosinophilen Granulocyten in den Vordergrund, die in einigen Fällen straßenförmig die Muscularis durchsetzten und eine phlegmonöse Ausbreitung in allen Darmwandschichten erkennen ließen. Das

Abb. 4. (Fall Nr. 16) Ulceröse Colitis nach etwa 8tägigem Krankheitsverlauf. Vorwiegend im Bereich des Geschwürgrundes dichte Zellinfiltrate. Form., Paraff., H.E., Vergr. 50mal

subseröse Bindegewebe war dann stark verbreitert und dichtzellig infiltriert. Fibrinabscheidungen auf der Serosa zeigten 18 von 24 Fälle im Bereich des Dünn- und Dickdarmes. Als Zeichen der *abklingenden Enteritis und Heilphase* konnten bei einigen älteren Säuglingen in Übereinstimmung mit dem klinischen Verlauf eine Verschmälerung der ödematös aufgequollenen Submucosa und Muscularis sowie der Rückgang der entzündlichen Infiltrate angesehen werden. Gelegentlich fanden sich auch beginnende Cystenbildungen in der Schleimhaut. Auch das Faltenrelief des Dünndarmes flachte sich ab und erinnerte stellenweise an die Strukturen des Colons (Ilgner).

Im *Magen und Oesophagus* waren neben herdförmigen und ausgedehnteren Schleimhautblutungen gleichartige ulceröse und pseudomembranöse Entzündungsformen festzustellen.

Besonders eindrucksvoll sind die Veränderungen des intramuralen vegetativen Nervensystems der Darmwand. Der *Auerbachsche Plexus* ist in allen Fällen, in denen die Entzündung die Muskulatur erreicht hat, infolge der entzündlichen Exsudation stark aufgequollen und wirkt wie eine perlschnurartig angeordnete Reihe kleiner heller Ballone (Abb. 3).

Die Ergebnisse der morphologischen Untersuchungen der parenchymatösen Organe sowie des Gehirns entsprechen weitgehend den bisherigen Mitteilungen (Adam; Bolck u. Peiper; Hübschmann; Ilgner; Koettgen und Mitarbeiter; Seifert). Da aus diesen Befunden für die

pathogenetische Deutung dieser Enteritisform keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden konnten, wird auf eine Besprechung in diesem Zusammenhang verzichtet.

Bemerkenswerterweise sind bisher *Kreislaufstörungen in der Leber* bei Enteritiden im Säuglingsalter wenig berücksichtigt worden. Neben den

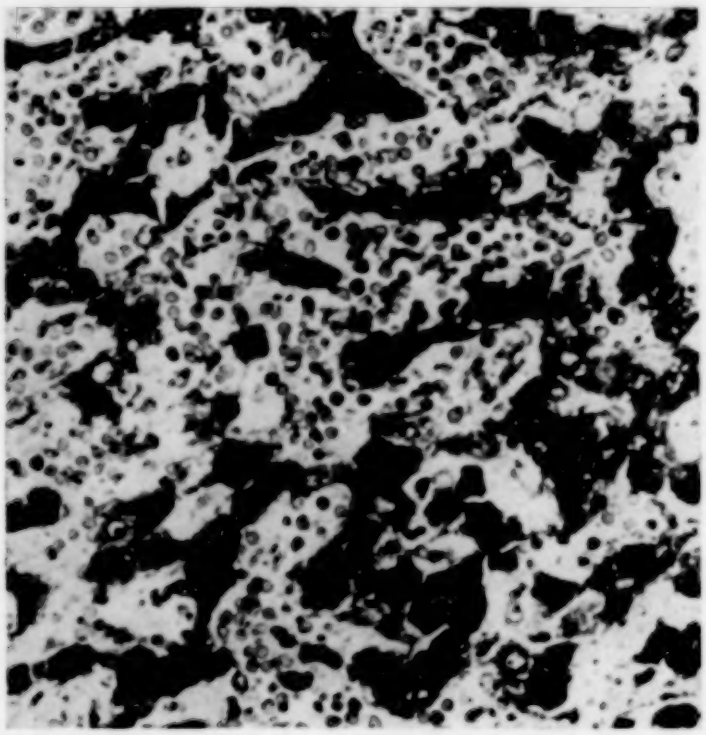


Abb. 5. (Fall Nr. 9) Peripherie eines Leberläppchens mit maximaler Dilatation der Sinus und Kompression der Zellbalken als Ausdruck schwerster Kreislaufstörungen. Daneben Zeichen toxischer Zellschädigung. Form., Paraff., Azan., Vergr. 200mal

Zeichen akuter Zellschädigung mit geringer Verfettung und geringfügiger Hämosiderose der Kupfferschen Sternzellen und Epithelien (Güthert u. Fuchs; Masshoff u. Waldschütz) traten in den zur Rede stehenden Fällen morphologisch erfaßbare Kreislaufstörungen in den Vordergrund. So konnten vor allem bei den ausgedehnten Gastroenterocolitiden der jüngeren Altersgruppe in der Leber ungewöhnlich starke Sinusektasien beobachtet werden, die die angrenzenden Leberzellbalken zu schmalen dichten Bändern zusammengepreßt hatten. Diese überwiegend in der Läppchenperipherie angeordneten morphogenetischen Kreislaufstörungen müssen in Verbindung mit den genannten Schädigungszeichen der Leberepithelzellen als Auswirkungen enteropathogener Gifte gedeutet werden. Vermutlich stehen diese Erscheinungen mit der starken Toxicität des Erregers und der Ausdehnung der Erkrankung im Magendarmkanal in ursächlicher Beziehung (Abb. 5).

6. Pathogenetische Deutung

Vergleichende Untersuchungen verschiedener Darmabschnitte und Krankheitsphasen zeigten, daß die von der Darmlichtung angreifenden Bakterien im Beginn der Entzündung zu einer umschriebenen Epithelnekrose und im Zottenstroma zu Hyperämie, Exsudation, Schwellung und Proliferation des ortsständigen Mesenchyms geführt hatten. In diesem frühesten Stadium übte die Giftwirkung insbesondere auf das Capillarsystem der Schleimhaut einen die Permeabilität steigernden Einfluß aus, der sich auf die Venen der Submucosa fortsetzte und hier jene starken Insudationen und Faserverquellungen hervorrief. Als morphologisches Substrat dieser Permeabilitätsänderungen der Endothelschranke fanden sich an die Befunde von Schürmann u. MacMahon erinnernde Angionekrosen mit homogenen Aufquellungen der Venenwände und tapetenförmigen Fibrinauflagerungen in der Lichtung. In der exsudativen Phase traten die ersten Zellinfiltrate in der Mucosa auf, während ebensolche in der Submucosa gewöhnlich erst später folgten. Die anfänglich umschriebenen Erythrocytodiapedesen vermehrten und vergrößerten sich auch bei ganz kurzen Krankheitsverläufen zu umfangreichen Blutungen in allen Darmwandschichten (Abb. 3). Pathogenetisch spielen hierbei toxische Reizwirkungen auf die terminale Strombahn sowie eine sich aus dem Reifezustand, dem Kindesalter und den Begleitkrankheiten ergebende physiologische und pathologische Blutungsneigung zweifellos eine entscheidende Rolle; denn in den Fällen, in denen ein Ikterus oder eine Erythroblastose bestanden oder Frühgeborene eine unvollständige Reife erkennen ließen, war die hämorrhagische Komponente der Enteritis besonders eindrucksvoll und erschien stärker als in den Vergleichsfällen.

Die etwa in der Hälfte der Beobachtungen vorliegende ungewöhnliche Ausdehnung der nekrotisierenden und hämorrhagischen Gastroenterocolitis muß als Ausdruck der ungenügenden Resistenz der Säuglinge im 1. Trimenon und als Folge bereits bestehender Schädigungen (s. Tabelle) gewertet werden. Häufiges Erbrechen hat offenbar die Ausbreitung der hochinfektiösen Keime in den oberen Darmabschnitten begünstigt.

Morphologisch überzeugende Hinweise, daß die antibiotische Therapie, insbesondere Tetracycline, auf die Ausdehnung und Entzündungsqualität der Enteritis einen wesentlichen Einfluß ausgeübt habe, waren nicht zu ermitteln. Pseudomembranöse Entzündungsformen, wie sie gelegentlich nach antibiotischer Behandlung vorkommen, zeigten alle hier aufgeführten Säuglinge und zwar unabhängig von der Behandlungsweise. Mischinfizierte Enteritiden (Nr. 7, 8, 10, 14 der Tabelle) waren weder klinisch noch morphologisch durch Besonderheiten gekennzeichnet.

In 4 Fällen (Nr. 1, 6, 7, 20 der Tabelle) wechselten im Dünndarm segmentartig scharf begrenzte, stärker entzündete Abschnitte mit ganz gering entzündeten Bezirken ab. Hier drängte sich besonders die Frage

nach der Pathogenese dieser offenbar an ein bestimmtes Prinzip gebundenen Veränderungen auf. Im Hinblick auf ähnliche Beobachtungen beim Lübecker Darmbrand (Dormanns, Kritik bei Jeckeln) und auf die Beteiligung der intramuralen Ganglien in den eigenen Beobachtungen liegt die Annahme eines mitgestaltenden Einflusses der Enteritis durch das vegetative Nervensystem nahe. Allerdings stehen systematische Untersuchungen zu dieser Frage noch aus, die an den Darmwandganglien, dem Plexus solaris und an dem Grenzstrang des Sympathicus bei Darmerkrankungen im Kindesalter vorgenommen werden müßten.

Zusammenfassung

Klinischer Verlauf und pathologisch-anatomische Befunde von 25 Säuglingen im 1. Trimenon, die im Verlauf einer Enteritisepidemie durch Escherichia coli O 127:B 8 verstorben waren, werden ausführlich dargestellt. Es werden epidemiologische Fragen erörtert und klinisch ein perakuter Krankheitsverlauf bei Frühgeborenen und eine protrahierte Form bei älteren Kindern unterschieden. Morphologisch bestand eine ungewöhnlich schwere hämorrhagische und nekrotisierende Enteritis mit Geschwürbildung. Die Enteritis hatte bei den Säuglingen der jüngeren Altersgruppe den gesamten Verdauungskanal von Oesophagus bis Rectum befallen, bei älteren Kindern blieb die Enteritis auf Dünndarm und Colonteile beschränkt. Als Komplikationen wurden Durchwanderungsperitonitis und Darmwandperforationen im Colon beobachtet. Kreislaufstörungen in der Leber werden beschrieben. Fragen der Ausdehnung und Entzündungsqualität werden diskutiert und ihre Ursachen aufgezeigt.

Literatur

Adam, A.: Pathogenese, Klinik und Therapie in Säuglingsenteritis. Hrsg. von A. Adam. Stuttgart: Thieme 1956.

Bernet, C. P., C. D. Graber and C. W. Anthony: Association of Escherichia coli O 127:B 8 with an outbreak of infantile gastroenteritis and its concurrent distribution in the pediatric population. J. Pediat. **47**, 287 (1955).

Bolck, F., u. A. Peiper: Klinik und Pathologie der akuten Ernährungsstörungen. Mschr. Kinderheilk. **103**, 332 (1955).

Dehnert, J., u. E. Klimm: Heimepidemie durch Dyspepsiecoli O 127:B 8. Mschr. Kinderheilk. **108**, 521 (1960).

Dormanns, E.: Über den sogenannten Darmbrand. Med. Klin. **43**, 13 (1948).

Eisenberg, G. M., A. P. Spirack, W. Weiss, R. Melgaard and F. H. Flippin: Diarrhea caused by Escherichia coli serotype O 127:B 8; microbiologic and clinical aspects. Gastroenterology **37**, 45 (1959).

Ewing, W. H.: Enteropathogenic Escherichia coli serotypes. Ann. N. Y. Acad. Sci. **66**, 61 (1956).

Friederiszick, F. K., U. Polanetzki u. E. Eris: Säuglingsenteritis — hervorgerufen durch Escherichia coli O 127:B 8. Med. Klin. **54**, 1541 (1959).

Güthert, H., u. I. Fuchs: Untersuchungen zur Frage der Hämosiderose von Leber und Milz bei alimentären Intoxikationen im Säuglingsalter. Beitr. path. Anat. **110**, 254 (1949).

Huebschmann, P.: Zur pathologischen Anatomie der Ernährungsstörungen der Säuglinge. Verh. dtsch. Ges. Path. **18**, 216 (1921).

Ilgner, G.: Pathologische Anatomie der Säuglingsenteritis in Säuglingsenteritis. Herausg. von A. Adam. Stuttgart: Thieme 1956.

Jeckeln, E.: Die pathologische Anatomie des Darmbrandes in Darmbrand, Enteritis necroticans von K. Hansen, E. Jeckeln, J. Jochims u. a. Stuttgart: Thieme 1949.

Koeppen, U., E. Braun u. G. Wengler: Ulceröse Enteritis bei Frühgeborenen. Mschr. Kinderheilk. **103**, 226 (1955).

Masshoff, W., u. E. Waldschütz: Über Wesen und Bedeutung der Milz- und Lebersiderose bei ernährungsgestörten Säuglingen mit experimentellem Beitrag. Virchows Arch. path. Anat. **320**, 618 (1951).

Patzelt, V.: Der Darm in Handbuch der mikroskop. Anatomie des Menschen, Bd. V/III. Herausg. von W. v. Möllendorf. Berlin: Springer 1936.

Schürmann, P., u. H. E. MacMahon: Die maligne Nephrosklerose, zugleich ein Beitrag zur Frage der Bedeutung der Blutgewebsschranke. Virchows Arch. path. Anat. **291**, 47 (1933).

Seifert, G.: Die Pathologie des kindlichen Pankreas. Leipzig: Thieme 1956.

Stuhlberg, C. S., W. W. Zuelzer, A. Nolke and A. Thompson: Escherichia coli O 127:B 8, a pathogenic strain causing infantile diarrhea. Amer. J. Dis. Child. **90**, 125 (1955).

Weingärtner, L.: Die Dyspepsiecoli in klinischer Sicht. Dtsch. med. Wschr. **84**, 1065 (1959).

Dr. R. Bässler, Mainz, Langenbeckstraße 1,
Pathologisches Institut der Universität

Professor Dr. F. K. Friederiszick, Mainz, Langenbeckstraße 1,
Universitäts-Kinderklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 358—363 (1961)

Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. K. KLINKE)

Zur Begrenzung der Sauerstoffkonzentration in geschlossenen Inkubatoren mit Hilfe eines automatischen, verlustfrei arbeitenden Begrenzers*

Von

JÖRN GLEISS und HANS-GERNOT BOHLMANN

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 10. Februar 1961)

Das häufige Mißverhältnis zwischen der Schwere einer Atemstörung bei unreifen oder reifen Neugeborenen und dem Erfolg der Behandlung verführt immer noch manchen, die Besserung der Atemstörung durch überhohe, oft tagelang anhaltende Sauerstoffgaben erzwingen zu wollen. Je länger aber ein Frühgeborenes Luftsauerstoffgemische mit mehr als 21% Sauerstoff atmet, desto mehr ist es der gefäßdilatierenden Wirkung des Sauerstoffs auf die Hirn- und Retinagefäße ausgesetzt. Die regelmäßige Gabe von Sauerstoff bei Frühgeborenen ist deshalb einer gezielten Anwendung gewichen, wobei die Cyanose als einzig vertretbare Indikation bezeichnet worden ist[3]. Intercostale oder sternale Einziehungen, Blässe, vorübergehende Tachypnoe erfordern zunächst das Freimachen der Atemwege; erst dann sind Sauerstoffgaben angezeigt. Als empfehlenswerte obere Grenze gilt 40%[3]. In einem großen Frühgeborenenzentrum wurde im Laufe eines Jahres nur bei 3 Frühgeborenen diese Grenze überschritten; alle 3 litten an schwersten Atemstörungen; sie überlebten nicht[3]. In gleichem Sinne sind die Untersuchungen des Arbeitskreises LIND-KARLBERG zu bewerten; sie konnten zeigen, daß atemgestörte Frühgeborene höhere Sauerstoffkonzentration als 40% zur Behebung eines arteriellen Sauerstoffdefizits nur kurzfristig für Stunden, selten Tage, benötigen (meist nur am 1. Lebenstag[4]). Für die überwiegende Mehrzahl der Frühgeborenen mit und ohne Atemstörungen reichen O_2-Konzentrationen unter 40% völlig aus. Man kann deshalb heute 40% O_2 als oberen Grenzwert für Sauerstoffgaben bei Frühgeborenen und jungen Säuglingen als berechtigt bezeichnen.

Die Folgerung daraus, zu verhindern, daß die 40%-Grenze in Inkubatoren überschritten werden kann, wurde mit der Einführung eines Sauerstoffbegrenzers

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft, des Kultusministeriums Nordrhein-Westfalen und der Fa. Dräger, Lübeck.

bei dem verbreitesten Inkubator* gezogen. Dieser zwischen Inkubator und Sauerstoffleitung geschaltete „Limiter" arbeitet nach dem Überlaufprinzip: eine Sauerstoffmenge von mehr als 2 l/min wird in den Raum abgeblasen und gelangt nicht in den Inkubator. Dadurch wird erreicht, daß im Inkubator 40% O_2 nur unter anormalen Bedingungen, im allgemeinen aber nicht überschritten wird (Einzelheiten s.[2] **). Ein Nachteil ist, daß immer dann Sauerstoff verloren geht, wenn mehr

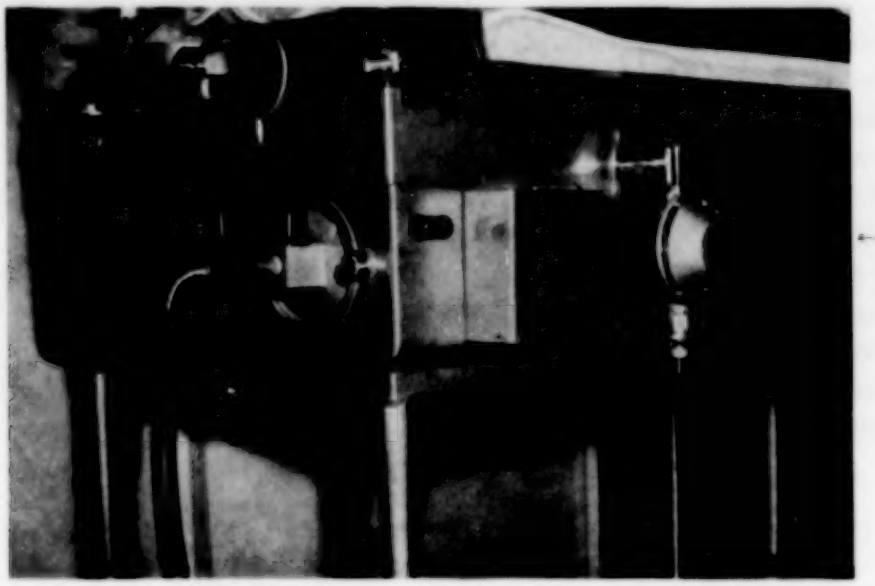


Abb. 1. Der Sauerstoffbegrenzer (Dräger) als Zusatz zum Inkubator (Dräger). Maße: 385 g, 15,5 × 8,5 × 4,5 cm

als 2 l/min O_2 dem Begrenzer zugeführt werden. Nach unseren Erfahrungen geschieht das weit häufiger als angenommen wird.

Oft wird bei plötzlichen Atemstörungen mit Cyanose das Wandflowmeter der zentralen Sauerstoffversorgung zu weit aufgedreht im Bestreben, die Sauerstoffkonzentration im Inkubator möglichst rasch auf eine wirksame Höhe zu steigern. Bei Inkubatoren mit Begrenzern läßt sich damit aber die Sauerstoffanreicherungszeit *nicht* verkürzen, da ja jedes Zuviel an Sauerstoff in den Raum abgeblasen wird: je nach Höhe der Frischluftzufuhr werden immer 15—30 min benötigt, ehe etwa 40% erreicht sind. Folglich müssen andere Maßnahmen zur Sauerstofftherapie akuter Cyanosen ergriffen werden, so die unmittelbare Zufuhr von Sauerstoff über Trichter, Magensonde, Rhinopharyngelakatheter, Haube oder auch den Sauerstoffschnuller[1]. Zudem verteuern die vermeidbaren Verluste von Sauerstoff den Betrieb.

Ein ebenfalls verbreiteter Inkubator wird bislang ohne Sauerstoffbegrenzer*** betrieben, so daß die Sauerstoffkonzentrationen die 40%-

* Isolette-Inkubator, Airshield Inc., USA.

** In dieser Mitteilung ist von 3 statt von 2 l/min die Rede. Es muß 2 l/min heißen.

*** Dräger-Inkubator, Fa. Dräger, Lübeck.

Grenze mit Werten über 50% deutlich überschreiten[2]. Das ließ uns anregen, diesen Inkubator ebenfalls mit einer Einrichtung zur Begrenzung der Sauerstoffkonzentration versehen zu lassen. Der Vorschlag wurde aufgegriffen und wir können über die erste Prüfung eines Zusatzgerätes zum Inkubator berichten.

Im Gegensatz zum Isolette-Limiter arbeitet der neue Sauerstoffbegrenzer nach dem Prinzip der Druckminderung von Gasen, wie es z. B. bei Propangasflaschen verwendet wird. Sauerstoff geht dabei nicht verloren. Das Zusatzgerät kann mit wenigen Handgriffen am Gewinde des Sauerstoffeintrittsrohres des Inkubators (Dräger) angeschraubt werden. Infolge seiner Kleinheit benötigt es keinen zusätzlichen Platz (15,5 cm lang, 4,5 cm breit, Durchmesser 8,5 cm, Gewicht 385 g). Aus Abb. 1 ist auch die Richtung des Sauerstoffflusses ersichtlich. Das physikalische Prinzip stimmt mit dem technischer Gasdruckminderer überein, weshalb sich an dieser Stelle eine besondere Beschreibung erübrigt. Unser Vorgehen bei der Prüfung des Sauerstoffbegrenzers ist im Abschnitt Methodik kurz zusammengefaßt.

Methodik

Die Untersuchungen wurden bei 24°C Raum- und 34°C Inkubatoreninnentemperatur im Frühgeborenenzentrum der Kinderklinik durchgeführt. Der — technische — Sauerstoff wurde einer zentralen Sauerstoffanlage entnommen und die Höhe der Sauerstoffzufuhr am Flowmeter des Inkubators abgelesen. Das Wandflowmeter wurde soweit geöffnet, bis am Flowmeter des Inkubators die zum jeweiligen Stadium der Versuche gewünschte Sauerstoffmenge in l/min ablesbar war. In Abständen von mehreren Minuten wurde die Zufuhr von Frischluft mit einer Trockengasuhr (Dräger-Volumeter) bestimmt. Die Sauerstoffkonzentration der Inkubatorenluft wurde mittels fortlaufend (über einen PVC-Schlauch) angesaugter Gasmengen (40 l/Std) am Oxytest* jede Minute abgelesen. Der Sauerstoff wurde pausenlos dem Inkubator zugeleitet, beginnend mit 1 l/min. Die nächsthöhere Menge Sauerstoff (1½ l/min) wurde erst dann zugeführt, wenn die Sauerstoffkonzentration im Inkubator während 10—20 min unverändert blieb (Plateaubildung). Der Kontrollversuch *ohne* Begrenzer wurde 3mal hintereinander wiederholt; in Bestätigung der früheren Befunde[2] führte er stets zum gleichen Ergebnis.

In einer 2. Versuchsanordnung wurde die Wirkung des zwischengeschalteten Sauerstoffbegrenzers geprüft, der dazu auf den Sauerstoffeinlaßstutzen aufgeschraubt und mit der Sauerstoffleitung verbunden wurde. Sonst blieben Meßanordnung und Versuchsbedingungen gegenüber den Kontrollversuchen unverändert.

Ergebnisse

Der Verlauf je eines Versuches mit und ohne Sauerstoffbegrenzer ist in Abb. 2 dargestellt. So lange nur 1—2 l/min zugeführt werden, steigt beim Versuch *ohne* Begrenzer die Sauerstoffkonzentration nicht über 40%; es besteht kein Unterschied zum Versuch *mit* Begrenzer. Sobald aber der Zufluß auf 3 l/min erhöht wird, steigt im Kontrollversuch die

* Hartmann & Braun, Frankfurt am Main, Fehlerbreite der Ablesung s. [2].

Sauerstoffkonzentration weiter an, während sie im Versuch mit Begrenzer einen konstanten Wert von 38% einhält. Weitere Steigerung der Sauerstoffzufuhr auf 4 l/min bewirkte im Kontrollversuch einen Anstieg auf 51% O_2 (Plateau). Bei Einschaltung des Begrenzers sank die Kugel des Wandflowmeters innerhalb weniger Sekunden auf Skalenteile wenig über

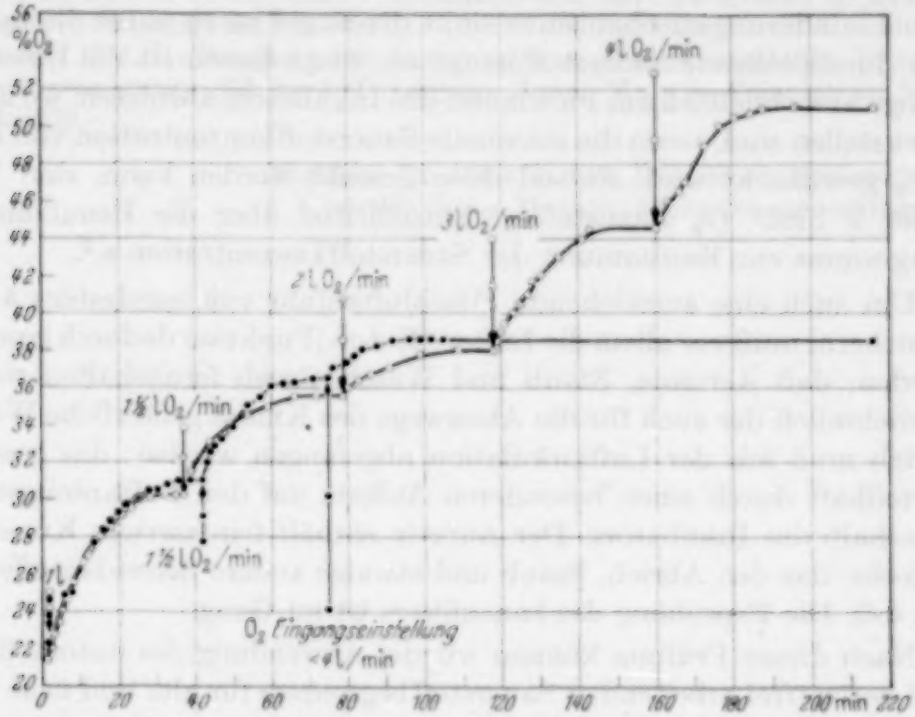


Abb. 2. Sauerstoffkonzentrationen in geschlossenem Inkubator *mit* und *ohne* Sauerstoffbegrenzer (Dräger). Ordinate: O_2-Konzentration in der Inkubatorluft in Prozent. Abszisse: Zeit in Minuten. o·····o O_2-Konzentration *ohne* Sauerstoffbegrenzer. Frischluft 4,95 l/min. •·····• O_2-Konzentration *mit* Sauerstoffbegrenzer, Frischluft 4,95 l/min. Die Höhe der Pfeile dient als Maß für die Änderung bzw. für die Anfangsmenge des Sauerstoffzuflusses

0 l/min. Selbst eine fehlerhafte Bedienung störte den Begrenzungsvorgang nicht. Erst bei erheblichem, abnormem Absinken der Frischluftmengen unter 3 l/min wird die 40%-Grenze wirklich überschritten, weil sich dann das Mischungsverhältnis Luft-Sauerstoff mehr und mehr zugunsten des Sauerstoffs verschiebt (s. a. [2]). Die regelmäßige Wartung und Reinigung der Inkubatoren schaltet diese Fehlerquelle zuverlässig aus.

Besprechung der Ergebnisse

Die Versuche zeigen, daß es jetzt durch die Einschaltung eines automatischen Begrenzers zwischen Inkubator und zentraler Sauerstoffversorgung möglich ist, eine praktisch völlig ausreichende Höchstkonzentration von 40% Sauerstoff in der Inkubatorenluft zu gewährleisten. Dadurch wird eine Überdosierung von Sauerstoff selbst bei fehlerhafter Bedienung zuverlässig verhindert und — im Gegensatz zu einem anderen

Sauerstoffbegrenzer — der Verlust von Sauerstoff verhütet. In der klinischen Anwendung von Inkubatoren dürfte damit ein wichtiger Unsicherheitsfaktor ausgeschaltet worden sein. Bei der Benutzung des neuen Sauerstoffbegrenzers ist zu beachten, daß die Anzeige der Wandflowmeter von zentralen Sauerstoffleitungen alsbald absinkt, wenn der Begrenzer zwischengeschaltet ist. Auf Grund des Rückstaues durch den Druckminderungsmechanismus sinkt die Kugel rasch unter die tatsächlich durchfließende Sauerstoffmenge ab. Statt dessen ist die Durchflußmenge ausschließlich am Flowmeter des Inkubators abzulesen, wo 2 l/min einzustellen sind, wenn die maximale Sauerstoffkonzentration von knapp 40% gewünscht wird. Sobald diese gesenkt werden kann, sind Werte unter 2 l/min O_2 einzustellen. Einzelheiten über die Benutzung des Diagramms zur Bestimmung der Sauerstoffkonzentration s.[2].

Um auch eine ausreichende Frischluftzufuhr von mindestens 4 l/min zu sichern, muß vor allem die Lüfter-(Rotor-)Funktion dadurch geschützt werden, daß Aerosole, Staub und Wäscheabrieb ferngehalten werden. Vornehmlich der auch für die Atemwege des Kindes gefährliche Wäscheabrieb muß aus der Luftzirkulation abgefangen werden; das geschieht vorteilhaft durch einen besonderen Aufsatz auf den Luftansaugstutzen innerhalb des Inkubators. Der Aufsatz enthält feinfaseriges Kunststoffgeflecht, das den Abrieb, Staub und etwaige andere Schwebestoffe fixieren soll. Die Erprobung des Innenfilters ist im Gang.

Nach dieser Prüfung können wir die Anwendung des automatischen und verlustfrei arbeitenden Sauerstoffbegrenzers für alte und neue Inkubatoren empfehlen.

Zusammenfassung

Die Bauweise eines verbreiteten Inkubators ließ bislang keine automatische, verlustfreie Begrenzung der Sauerstoffkonzentration über den praktisch voll ausreichenden Grenzwert von 40% zu; es wurden O_2-Konzentrationen von über 50% gefunden. Ein auf dem Druckminderungsprinzip von Gasen beruhendes, kleines Zusatzgerät (15,5 cm, 385 g) gestattet eine sichere Begrenzung der maximalen Sauerstoffkonzentration bis auf 40%, d. h. auf einen mit der Isolette (plus Limiter) identischen Wert. Das Zusatzgerät ist mit wenigen Handgriffen zwischen Sauerstoffzuleitung und Inkubator anzubringen. Dieser automatische Begrenzer hat den Vorteil, daß auch eine fehlerhafte Einstellung seine sichere Funktion nicht beeinträchtigt und daß kein Sauerstoff verloren geht, unabhängig von der eingestellten Zuflußhöhe. Es wird kurz über dessen Erprobung im klinischen Betrieb berichtet. Voraussetzung für die einwandfreie Leistung des Sauerstoffbegrenzers ist die ausreichende Zufuhr von Frischluft (mindestens 4 l/min); das läßt sich durch regelmäßige Wartung und Reinigung sowie der Filterung der Innenluft sichern.

Literatur

[1] Beckmann, H. H.: Beitrag zur Behandlung schwerer respiratorischer Insuffizienzen im Säuglingsalter. Kinderärztl. Prax. **28**, 109 (1960).

[2] Bohlmann, H. G., u. J. Gleiss: Die Sauerstoffkonzentration in geschlossenen Inkubatoren, ihre Bestimmung und Berechnung. Mschr. Kinderheilk. **109**, 15 (1961).

[3] Day, R. L., and W. A. Silverman: Premature and newborn infants. Report of a seminar. Pediatrics **20**, 143 (1957).

[4] Karlberg, P. J. E.: Breathing and its control in premature infants. In: Physiology of prematurity. Ed. by J. T. Lanman, Josiah Macy jr. Foundation, New York 1958.

Professor Dr. Jörn Gleiss, Düsseldorf, Moorenstr. 5,
Kinderklinik der Medizin, Frühgeborenenzentrum

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 364—377 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. J. Ströder)

Untersuchungen über den Mangel an serumständigen thromboplastinbildenden Faktoren im Nabelvenenblut* **

Von

Wilhelm Künzer

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. Dezember 1960)

Die *bluteigene Thromboplastinbildung* weicht bei *Neugeborenen* von der Norm ab. Dies läßt sich u. a. mit dem Thromboplastinbildungstest nachweisen. Entstammen alle Bestandteile des Inkubationsgemisches dem Neugeborenenblut (adsorbiertes Plasma, Thrombocyten, Serum, Substratplasma), so sind Geschwindigkeit der Thromboplastinbildung und Menge des gebildeten Thromboplastins *stark vermindert* (Aballi und Mitarbeiter 1957).

Während so kein Zweifel besteht, daß bei Neugeborenen die Fähigkeit zur Thromboplastinbildung beschränkt ist, kann die Frage, *welche Faktoren im einzelnen maßgeblich sind*, noch *nicht* abschließend beantwortet werden. Klar ist, daß der *Plasmafaktor VIII* (antihämophiles Globulin) *nicht* die entscheidende Rolle spielt. Bei *reifen* Neugeborenen liegt seine Aktivität von Geburt an im Normbereich (Aballi und Mitarbeiter 1957); *unreife* Neugeborene und Nabelvenenblutproben zeigen teils normale, teils herabgesetzte Werte (Aballi und Mitarbeiter 1957; Künzer; Künzer u. Ströder, 1957). Klar ist auch, daß die Hauptschuld die *serumständigen* Faktoren trifft. *Sie weisen insgesamt sowohl im Nabelvenenblut als auch bei reifen und unreifen Neugeborenen eine stark verminderte thromboplastische Aktivität auf* (Aballi und Mitarbeiter 1957; Beller u. Mammen; Hrodek; Künzer; Künzer u. Ströder 1957). Es fehlt jedoch bislang die eindeutige Differenzierung des Faktorendefizits. Was zunächst den *Faktor IX* (Christmas-faktor) anbelangt, so liegen sich *widersprechende* Ergebnisse vor. Ein Teil der Autoren hat bei Austauschversuchen mit Faktor IX-Mangelserum eine *Normalisierung* der Thromboplastinbildung erreicht; sie verneinen daher

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

** Herrn Professor Dr. Dr. med. E. Rominger, Freiburg i. Br., zu seinem 75. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

einen Faktor IX-Mangel im Nabelvenenserum (Beller u. Mammen; Koller). Andere Autoren erhielten *keine* (keine völlige) Normalisierung; sie sind der Meinung, daß ein Faktor IX-Mangel im Nabelvenenblut (Barkhan; Fresh und Mitarbeiter) bzw. bei Neugeborenen (McElfresh und Mitarbeiter; Hrodek) besteht. Weitere Untersuchungen sind nur noch über den Stuart-Prower-Faktor durchgeführt worden; es zeigte sich, daß er im Nabelvenenblut und bei Neugeborenen deutlich *vermindert* ist (Aballi und Mitarbeiter 1959; Künzer u. Ströder, 1960). PTA wurde bisher nicht exakt bestimmt; immerhin bestehen Anhaltspunkte dafür, daß auch dieser Faktor bei Neugeborenen herabgesetzt ist (Aballi und Mitarbeiter 1957).

Im Folgenden berichten wir über Untersuchungen zur Charakterisierung des Mangels an serumständigen, thromboplastinbildenden Faktoren im Nabelvenenblut. Zu diesem Zweck wurden *Austauschversuche* durchgeführt mit Seren von Patienten, die an einer kongenitalen (hereditären) Blutungskrankheit (Hämophilie B, kongenitaler Stuart-Prower-Faktormangel, kongenitaler PTA-Mangel[1]) litten.

Methodik

Die Aktivität verschiedener Nabelvenenseren wurde im Thromboplastinbildungstest geprüft und zwar vor und nach Zumischung von Normalmischserum, HämophilieB-Serum, Stuart-Prower-Faktor-Mangelserum, PTA-Mangelserum und $Al(OH)_3$-adsorbiertem Normalmischserum. Die Entnahme der Nabelvenenblutproben geschah unter Vermeidung der Beimengung von Gewebsthrombokinase aus der Nabelschnursülze.

Bei Herstellung der Reagentien und Durchführung der Teste hielten wir uns im Grundsätzlichen an die von Wintersteiн, Marbet u. Strässle gegebenen Vorschriften. Darüber hinaus sorgten wir für eine weitergehende Konstanz der Versuchsbedingungen, indem alle für die Untersuchungen insgesamt benötigten Plasmen und Seren jeweils in einem Arbeitsgang hergestellt und anschließend sofort in kleinen für einen Test erforderlichen Mengen eingefroren wurden. So konnte angenommen werden, daß die in den zahlreichen Testen verwendeten (plasmaentstammenden) Reagentien ($Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma, Substratmischplasma, Normalmischserum, $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischserum sowie jedes Nabelvenenserum und jedes Mangelserum) eine stets gleichbleibende Aktivität hatten. Zudem wurde ausschließlich der Thrombocytenextrakt Roche einer Charge verwendet.

Das $Al(OH)_3$-adsorbierte Normalmischplasma wurde ebensowie das Substratmischplasma, das Normalmischserum und das $Al(OH)_3$-adsorbierte Normalmischserum aus Mischplasma 5 gesunder Spender hergestellt, das vorher 24 Std im Tiefkühler war. Die verschiedenen Nabelvenenseren und die 3 Mangelseren wurden aus Plasmen gewonnen, die vor der Herrichtung ebenfalls mindestens 24 Std im Tiefkühler standen. Die Verdünnung der Seren (1:20 mit Michaelispuffer) sowie die

[1] Die Zusendung von lyophilisiertem PTA-Mangelplasma verdanken wir Herrn Dr. F. Duckert (Medizinische Universitätsklinik Zürich), von lyophilisiertem Stuart-Prower-Faktor-Mangelserum Herrn Dozent Dr. M. Hörder (Medizinische Universitätsklinik Freiburg i. Br.).

Zumischung der Austauschseren zu den Nabelvenenseren (im Verhältnis 1:1 und 1:10) erfolgte unmittelbar vor Versuchsbeginn.

Die Austauschversuche mit PTA-Mangelserum wurden in Abänderung der Versuchsbedingungen so vorgenommen, daß an Stelle des $Al(OH)_3$-adsorbierten Normalmischplasmas das betreffende $Al(OH)_3$-adsorbierte Nabelvenenplasma ins Inkubationsgemisch kam. Es wurden nur Nabelvenenblutproben mit normaler Faktor VIII-Aktivität verwendet. Insgesamt untersuchten wir 14 Nabelvenenblutproben. Aus Gründen der Raumersparnis werden im Folgenden nur die Ergebnisse von 7 Bestimmungen im einzelnen wiedergegeben. Zusätzliche Befunde gehen dadurch nicht verloren.

Ergebnisse

In Abb. 1 sind die Ergebnisse einiger *Voruntersuchungen* dargestellt. Sie veranschaulichen die Thromboplastinaktivierung in Inkubationsgemischen, welche *ausschließlich die Mangelseren* (HämophilieB-Serum, Stuart-Prower-Faktor-Mangelserum, PTA-Mangelserum, $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischserum) als Serumkomponente enthalten.

Ist nur *ein* Mangelserum im Ansatz (Kurven A, B, D, E), so ergibt sich erwartungsgemäß eine völlig *ungenügende* Thromboplastinbildung. Dies ist allerdings im *PTA*-Versuch nur der Fall, wenn als Plasmakomponente $Al(OH)_3$-adsorbiertes PTA-Mangelplasma (Kurve D) verwendet wird. Befindet sich $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma im Ansatz, so ist die Thromboplastingeneration fast normal (Kurve C), weil im Plasma

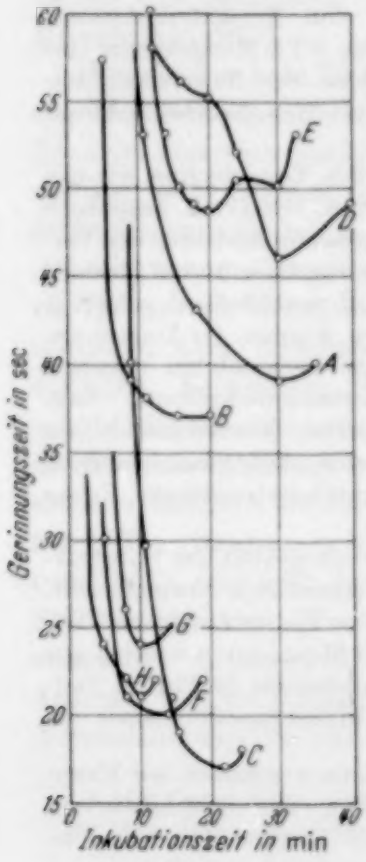


Abb. 1

Abb. 1. Thromboplastinbildung in Inkubationsgemischen mit *Mangelseren* als Serumkomponente.
Kurve A: Inkubiert wurden 0,5 cm³ *Hämophilie-B-Serum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.
Kurve B: Inkubiert wurden 0,5 cm³ *Stuart-Prower*-Faktor-Mangelserum (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.
Kurve C: Inkubiert wurden 0,5 cm³ *PTA-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.
Kurve D: Inkubiert wurden 0,5 cm³ *PTA-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes PTA-Mangelplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextrakt Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.
Kurve E: Inkubiert wurden 0,5 cm³ *Al(OH)₃-adsorbiertes Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.
Kurve F: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Hämophilie B-Serum* (1:20), 0,25 cm³ *Stuart-Prower*-Faktor-Mangelserum (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.
Kurve G: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Hämophilie B-Serum* (1:20), 0,25 cm³ *PTA-Mangelserum* (1:20), 0,5cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes PTA-Mangelplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.
Kurve H: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *PTA-Mangelserum* (1:20), 0,25 cm³ *Stuart-Prower*-Faktor-Mangelserum (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes PTA-Mangelplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$

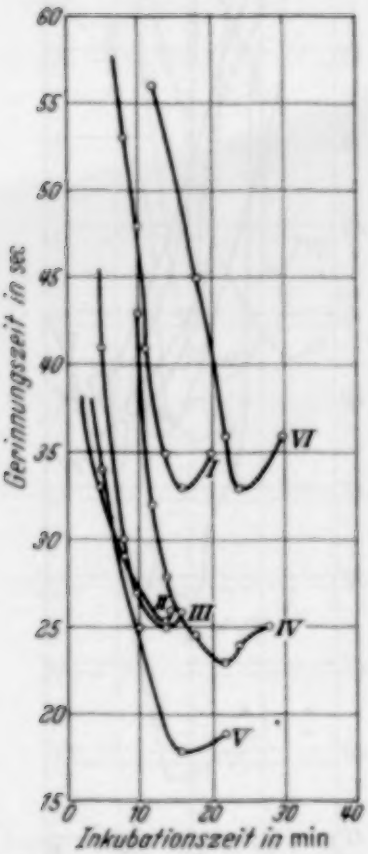


Abb. 2a

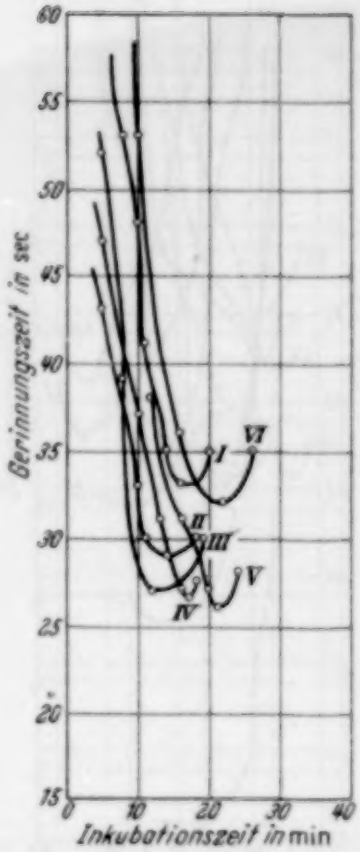


Abb. 2b

Abb. 2a. Thromboplastinbildung in Inkubationsgemischen, die als Serumkomponente Nabelvenenserum (Nr. 3) bzw. Mischungen des Nabelvenenserums mit Mangelseren im Verhältnis 1:1 enthalten.

Kurve I: Inkubiert wurden 0,5 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve II: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *Hämophilie B-Serum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve III: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *Stuart-Prower*-Faktor-Mangelserum (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve IV: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *PTA-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Nabelvenenplasma Nr. 3 (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve V: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve VI: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *$Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$

Abb. 2b. Thromboplastinbildung in Inkubationsgemischen, die als Serumkomponente Nabelvenenserum (Nr. 3) bzw. Mischungen des Nabelvenenserums mit Mangelseren im Verhältnis 10:1 enthalten.

Kurve I: Inkubiert wurden 0,5 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve II: Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *Hämophilie B-Serum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve III: Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *Stuart-Prower*-Faktor-Mangelserum (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve IV: Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *PTA-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Nabelvenenplasma Nr. 3 (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve V: Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve VI: Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *$Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$

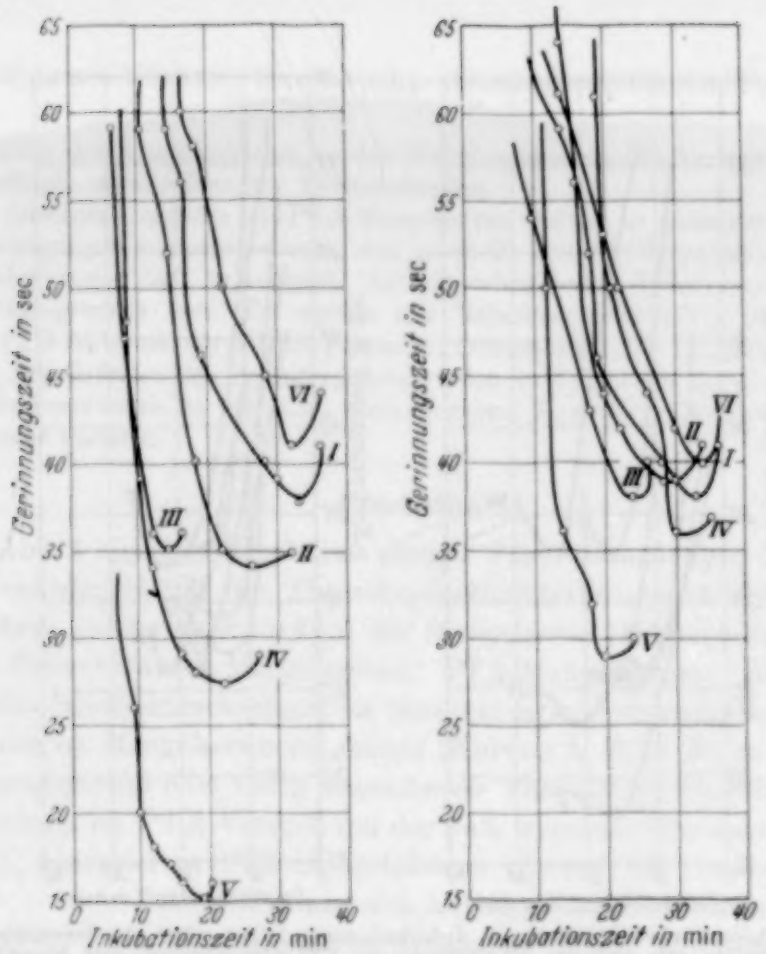


Abb. 3 a

Abb. 3 b

Abb. 3a. Thromboplastinbildung in Inkubationsgemischen, die als Serumkomponente Nabelvenenserum (Nr. 11) bzw. Mischungen des Nabelvenenserums mit Mangelseren im Verhältnis 1:1 enthalten.

Kurve I: **Inkubiert wurden 0,5 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve II: **Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *Hämophilie B-Serum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve III: **Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *Stuart-Prower-Faktor-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve IV: **Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *PTA-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Nabelvenenplasma Nr. 11 (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve V: **Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve VI: **Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *$Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$**

Abb. 3b. Thromboplastinbildung in Inkubationsgemischen, die als Serumkomponente Nabelvenenserum (Nr. 11) bzw. Mischungen des Nabelvenenserums mit Mangelseren im Verhältnis 10:1 enthalten.

Kurve I: **Inkubiert wurden 0,5 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve II: **Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *Hämophilie B-Serum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve III: **Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *Stuart-Prower-Faktor-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve IV: **Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *PTA-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Nabelvenenplasma Nr. 11 (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve V: **Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve VI: **Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *$Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$**

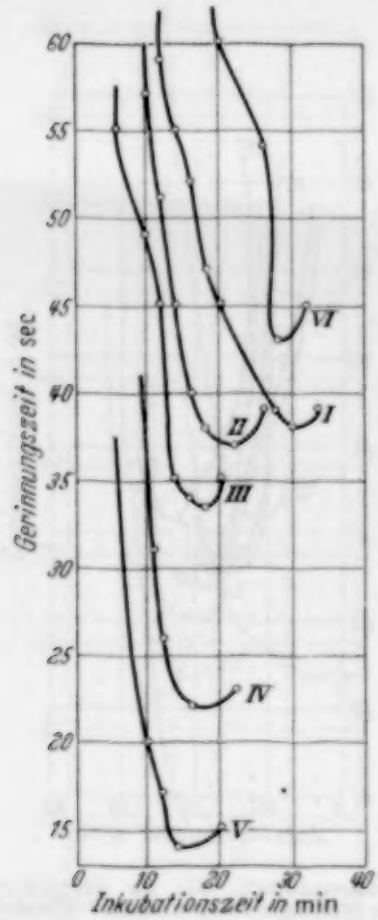


Abb. 4a

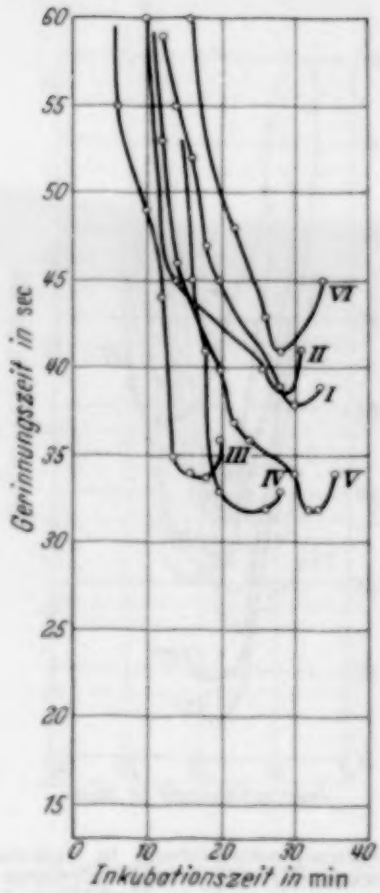


Abb. 4b

Abb. 4a. Thromboplastinbildung in Inkubationsgemischen, die als Serumkomponente Nabelvenenserum (Nr. 12) bzw. Mischungen des Nabelvenenserums mit Mangelseren im Verhältnis 1:1 enthalten.

Kurve I: **Inkubiert wurden 0,5 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve II: **Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *Hämophilie B-Serum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve III: **Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *Stuart-Prower*-Faktor-Mangelserum (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve IV: **Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *PTA-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Nabelvenenplasma Nr. 12 (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve V: **Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve VI: **Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *$Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$**

Abb. 4b. Thromboplastinbildung in Inkubationsgemischen, die als Serumkomponente Nabelvenenserum (Nr. 12) bzw. Mischungen des Nabelvenenserums mit Mangelseren im Verhältnis 10:1 enthalten.

Kurve I: **Inkubiert wurden 0,5 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve II: **Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *Hämophilie B-Serum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve III: **Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *Stuart-Prower*-Faktor-Mangelserum (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve IV: **Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *PTA-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Nabelvenenplasma Nr. 12 (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve V: **Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve VI: **Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *$Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$**

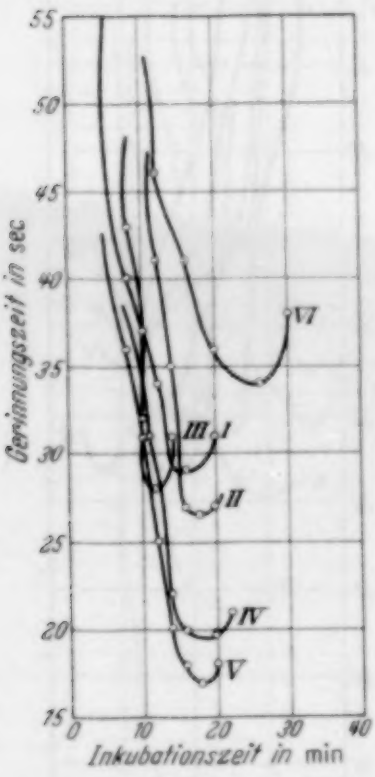


Abb. 5a

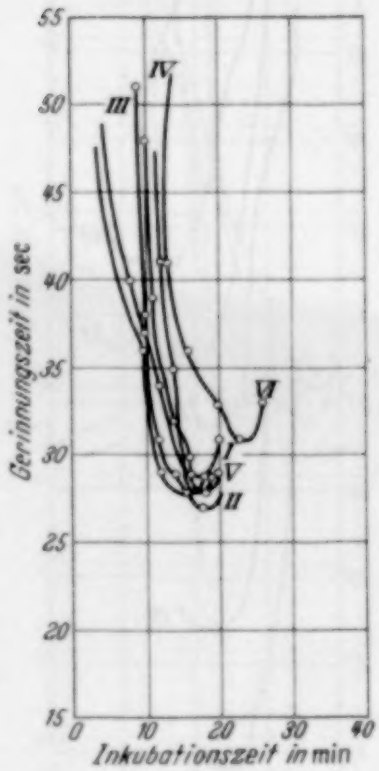


Abb. 5b

Abb. 5a. Thromboplastinbildung in Inkubationsgemischen, die als Serumkomponente Nabelvenenserum (Nr. 13) bzw. Mischungen des Nabelvenenserums mit Mangelseren im Verhältnis 1:1 enthalten.

Kurve I: Inkubiert wurden 0,5 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve II: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *Hämophilie B-Serum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve III: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *Stuart-Prower-Faktor-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve IV: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *PTA-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Nabelvenenplasma Nr. 13 (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve V: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve VI: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *$Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$

Abb. 5b. Thromboplastinbildung in Inkubationsgemischen, die als Serumkomponente Nabelvenenserum (Nr. 13) bzw. Mischungen des Nabelvenenserums mit Mangelseren im Verhältnis 10:1 enthalten.

Kurve I: Inkubiert wurden 0,5 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve II: Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *Hämophilie B-Serum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve III: Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *Stuart-Prower-Faktor-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve IV: Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *PTA-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Nabelvenenplasma Nr. 13 (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve V: Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve VI: Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *$Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$

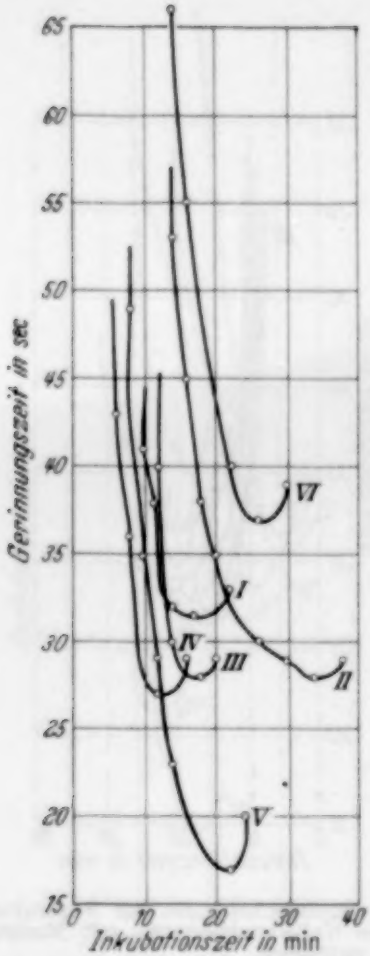


Abb. 6a

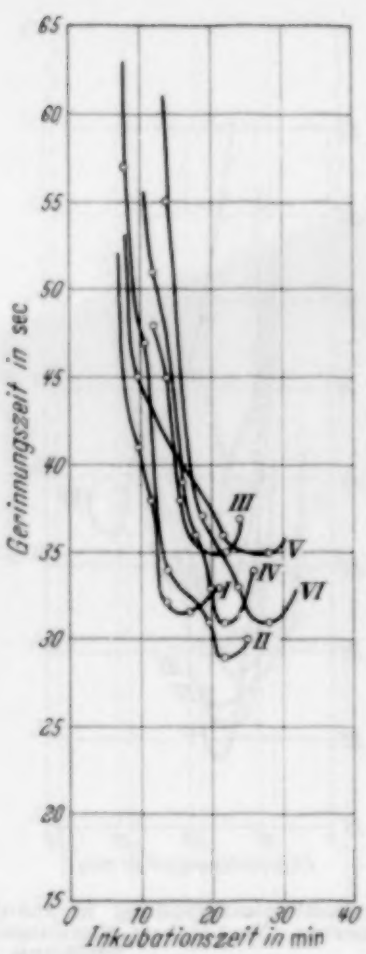


Abb. 6b

Abb. 6a. Thromboplastinbildung in Inkubationsgemischen, die als Serumkomponente Nabelvenenserum (Nr. 10) bzw. Mischungen des Nabelvenenserums mit Mangelseren im Verhältnis 1:1 enthalten.

Kurve I: Inkubiert wurden 0,5 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve II: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *Hämophilie B-Serum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve III: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *Stuart-Prower*-Faktor-Mangelserum (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve IV: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *PTA-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Nabelvenenplasma Nr. 10 (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve V: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve VI: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *$Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$

Abb. 6b. Thromboplastinbildung in Inkubationsgemischen, die als Serumkomponente Nabelvenenserum (Nr. 10) bzw. Mischungen des Nabelvenenserums mit Mangelseren im Verhältnis 10:1 enthalten.

Kurve I: Inkubiert wurden 0,5 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve II: Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *Hämophilie B-Serum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve III: Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *Stuart-Prower*-Faktor-Mangelserum (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve IV: Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *PTA-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Nabelvenenplasma Nr. 10 (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve V: Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve VI: Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *$Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$

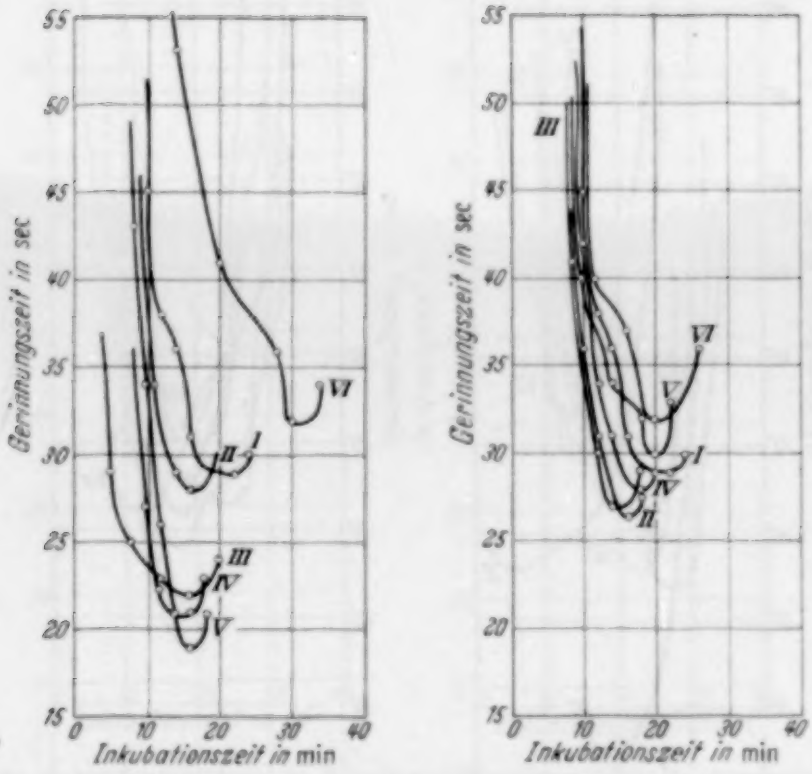


Abb. 7a

Abb. 7 b

Abb. 7a. Thromboplastinbildung in Inkubationsgemischen, die als Serumkomponente Nabelvenenserum (Nr. 14) bzw. Mischungen des Nabelvenenserums mit Mangelseren im Verhältnis 1:1 enthalten.

Kurve I: **Inkubiert wurden 0,5 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve II: **Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *Hämophilie B-Serum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve III: **Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *Stuart-Prower-Faktor-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve IV: **Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *PTA-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Nabelvenenplasma Nr. 14 (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve V: **Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve VI: **Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *$Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$**

Abb. 7b. Thromboplastinbildung in Inkubationsgemischen, die als Serumkomponente Nabelvenenserum (Nr. 14) bzw. Mischungen des Nabelvenenserums mit Mangelseren im Verhältnis 10:1 enthalten.

Kurve I: **Inkubiert wurden 0,5 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve II: **Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *Hämophilie B-Serum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve III: **Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *Stuart-Prower-Faktor-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve IV: **Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *PTA-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Nabelvenenplasma Nr. 14 (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve V: **Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.**

Kurve VI: **Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *$Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$**

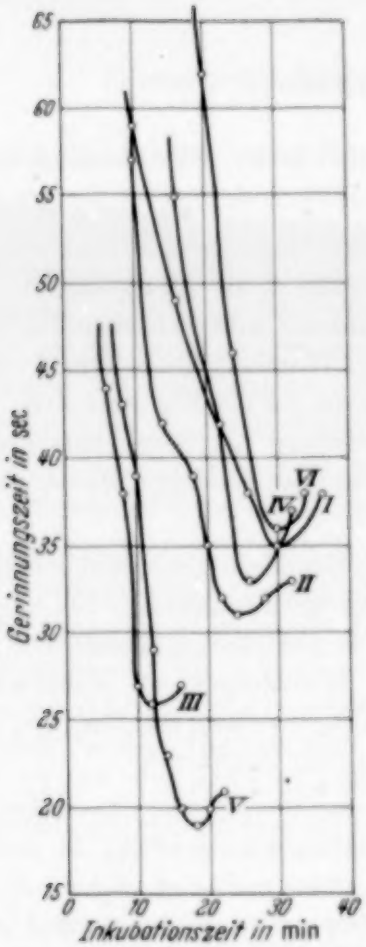


Abb. 8a

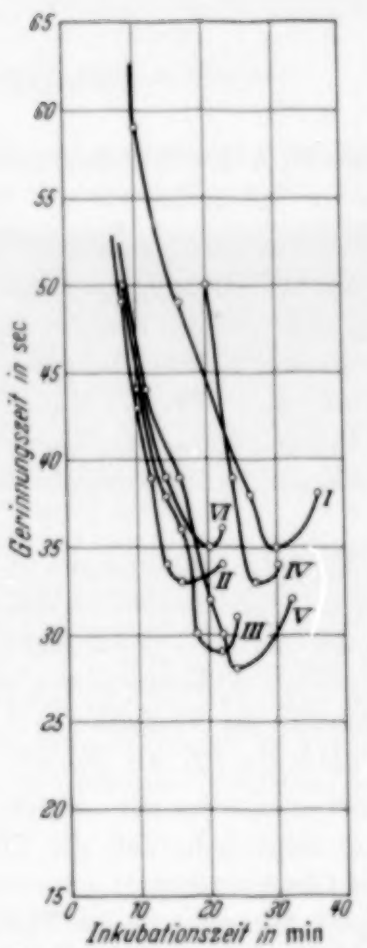


Abb. 8b

Abb. 8a. Thromboplastinbildung in Inkubationsgemischen, die als Serumkomponente Nabelvenenserum (Nr. 9) bzw. Mischungen des Nabelvenenserums mit Mangelseren im Verhältnis 1:1 enthalten.

Kurve I: Inkubiert wurden 0,5 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve II: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *Hämophilie B-Serum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve III: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *Stuart-Prower*-Faktor-Mangelserum (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve IV: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *PTA-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Nabelvenenplasma Nr. 9 (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve V: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve VI: Inkubiert wurden 0,25 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,25 cm³ *$Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$

Abb. 8b. Thromboplastinbildung in Inkubationsgemischen, die als Serumkomponente Nabelvenenserum (Nr. 9) bzw. Mischungen des Nabelvenenserums mit Mangelseren im Verhältnis 10:1 enthalten.

Kurve I: Inkubiert wurden 0,5 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve II: Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *Hämophilie B-Serum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve III: Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *Stuart-Prower*-Faktor-Mangelserum (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve IV: Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *PTA-Mangelserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Nabelvenenplasma Nr. 9 (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve V: Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$.

Kurve VI: Inkubiert wurden 0,45 cm³ *Nabelvenenserum* (1:20), 0,05 cm³ *$Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischserum* (1:20), 0,5 cm³ $Al(OH)_3$-adsorbiertes Normalmischplasma (1:5), 0,5 cm³ Thrombocytenextraktlösung Roche und 0,5 cm³ m/40 $CaCl_2$

vorhandenes PTA den Serummangel überdeckt. PTA kommt bekanntlich in Plasma und Serum vor und ist nicht an $Al(OH)_3$ adsorbierbar.

Normal oder annähernd normal verläuft dagegen die Thromboplastinbildung, falls als Serumkomponente jeweils *2* der Mangelseren, im Verhältnis 1:1 gemischt, im Aktivierungsansatz sind: HämophilieB-Serum + Stuart-Prower-Faktor-Mangelserum, Hämophilie-B-Serum + PTA-Mangelserum, Stuart-Prower-Mangelserum + PTA-Mangelserum (Kurven F, G, H). Durch gegenseitige Komplettierung der Seren sind nun offensichtlich *alle* zur Thromboplastinbildung notwendigen Bestandteile im Ansatz.

In den folgenden Abbildungen ist das Ergebnis der eigentlichen Untersuchungen an Hand typischer Beispiele wiedergegeben. Sie zeigen das Verhalten der Thromboplastinbildung in Inkubationsgemischen, die *als Serumkomponente Nabelvenenseren oder Mischungen von Nabelvenenseren mit Mangelseren im Verhältnis 1:1* (Abb. 2a, 3a, 4a, 5a, 6a, 7a, 8a) *und 10:1* (Abb. 2b, 3b, 4b, 5b, 6b, 7b, 8b) enthalten.

Ist *Nabelvenenserum als einzige Serumkomponente* im Inkubationsgemisch, so zeigt sich, daß die Thromboplastinbildung in bezug auf Menge und Geschwindigkeit schwere *Defekte* aufweist (Kurve I in allen Abbildungen). Hingegen ist die Thromboplastinbildung *normal* (d. h. sie erreicht annähernd das bei alleiniger Verwendung von Normalmischserum gewohnte Ausmaß), wenn *Nabelvenenserum und Normalmischserum zu gleichen Teilen* im Inkubationsgemisch sind (Kurve V in den Abb. 2a, 3a, 4a, 5a, 6a, 7a, 8a). Bei Zumischung von Normalmischserum im Verhältnis *10:1* (Nabelvenenserum: Normalmischserum) ist der Effekt geringer bzw. nicht ausgeprägt (Kurve V in der Abb. 2b, 3b, 4b, 5b, 6b, 7b, 8b).

Die mit II bezeichneten Kurvenzüge geben die Thromboplastinaktivierung in Inkubationsgemischen wieder, in denen *als Serumkomponente Nabelvenenserum plus HämophilieB-Serum* enthalten sind. Man erkennt, daß die Thromboplastinausbeute durchweg besser ist als in den Ansätzen, die ausschließlich Nabelvenenseren enthalten. Eine normale Thromboplastinbildung kommt jedoch *nicht* zustande, nicht in den 1:1-Mischungen und erst recht nicht in den 10:1-Mischungen.

Die mit III bezeichneten Kurven spiegeln die Serumgenerationen von Mischungen aus *Nabelvenenserum und Stuart-Prower-Faktor-Mangelserum*. Es zeigt sich, daß bei den 1:1-Mischungen alle Kurven, bei den 10:1-Mischungen die meisten Kurven (Abb. 2b, 4b, 5b, 7b, 8b), mit ihrem Scheitelpunkt nach unten und links verschoben sind, also im Sinne einer Aktivitätssteigerung gegenüber den reinen Nabelvenenserumkurven. Zur Normalisierung der Thromboplastinbildung kommt es jedoch in *keinem* einzigen Ansatz.

Die mit IV bezeichneten Kurven veranschaulichen die Aktivierung in Inkubationsgemischen mit *Nabelvenenserum plus PTA-Mangelserum* als Serumkomponente. Im Vergleich mit den ausschließlich Nabelvenenseren enthaltenen Ansätzen läßt sich eine deutliche *Anhebung* der thromboplastischen Aktivität feststellen. Dieser Effekt ist bei den 1:1-Mischungen stärker ausgebildet als bei den 10:1-Mischungen; er ist außerdem bei den 1:1-Mischungen, mit einer Ausnahme (Abb. 8a), stets *deutlicher ausgeprägt* als nach Zusatz gleicher Volumenanteile von HämophilieB-Serum oder Stuart-Prower-Faktor-Mangelserum. Zur Normalisierung führen jedoch auch diese Versuche nicht.

Prinzipiell anders ist das Ergebnis, falls man den *Nabelvenenseren* $Al(OH)_3$*-asdorbiertes Normalmischserum* zufügt. Die Aktivierungskurven der 1:1-Mischungen liegen im Koordinatensystem gegenüber den Vergleichskurven durchweg nach oben und rechts verschoben, so daß die Thromboplastinausbeute *verschlechtert* ist (Kurve VI in den Abb. 2a, 3a, 4a, 5a, 6a, 7a, 8a). Bei den 10:1-Mischungen (Kurve VI in den Abb. 2b, 3b, 4b, 5b, 6b, 7b, 8b) findet sich ein ähnliches Verhalten; nur sind die Veränderungen weniger ausgeprägt.

Diskussion

Unsere Untersuchungen bestätigen zunächst, daß Nabelvenenserum eine anomale thromboplastische Aktivität besitzt: *Die sog. Serumgeneration ist bei Verwendung von Nabelvenenserum im Inkubationsgemisch des Thromboplastinbildungstestes stets deutlich herabgesetzt.* Demgegenüber ist die *Faktor VIII-Aktivität* (Plasmageneration) der zu den Austauschversuchen herangezogenen Nabelvenenplasmen *normal*. Das bei den Mischversuchen mit PTA-Mangelserum (und $Al(OH)_3$-adsorbiertem Nabelvenenplasma im Inkubationsgemisch) zutagetretende *PTA-Defizit* kann daher *nicht* durch einen Faktor VIII-Mangel vorgetäuscht sein.

Allerdings ergab sich in Bestätigung früherer Befunde, daß keineswegs alle zunächst gewonnenen Nabelvenenblutproben eine normale *Faktor VIII*-Aktivität besaßen (Künzer u. Ströder, 1957). Sie war vielmehr in einem Teil der Proben deutlich erniedrigt. Diese Plasmen wurden jedoch ausgeschieden.

Darüber hinaus zeigen unsere Untersuchungen, daß *nicht ein einzelner* Faktor für die unzureichende Serumgeneration des Nabelvenenblutes verantwortlich ist, *sondern zweifellos mehrere Faktoren:* Weder die Zugabe von Hämophilie B-Serum, noch Stuart-Prower-Faktor-Mangelserum, noch PTA-Mangelserum zu Nabelvenenserum bewirkt eine Normalisierung der Thromboplastinbildung. Es kommt höchstens zu einer Förderung. Eine weitgehende Normalisierung aber hätte sich einstellen müssen, falls der jeweils im Mangelserum fehlende Faktor im Nabelvenenserum in genügender Menge vorhanden gewesen wäre. Es muß

daher angenommen werden, daß *in allen geprüften Nabelvenenblutproben ein Mangel an Faktor IX, Stuart-Prower-Faktor und PTA besteht.*

Nun erreicht die Förderung der Thromboplastinbildung durch die Mangelseren in den einzelnen Ansätzen ein recht *unterschiedliches Ausmaß*, was vor allem 2 Gründe hat. Zu bedenken sind einmal die *äußeren* Versuchsbedingungen. Die Aktivierungseffekte sind bei den von uns gewählten hohen Serumverdünnungen in den 1:1-Gemischen erwartungsgemäß viel deutlicher als in den 10:1-Gemischen. Zum anderen bestehen offensichtlich *individuelle* Unterschiede von Nabelvenenserum zu Nabelvenenserum, die alle untersuchten Faktoren betreffen.

Starke Differenzen zwischen den Nabelvenenseren finden sich auch hinsichtlich der übrigen Gerinnungsfaktoren. Ihre Aktivität weist im Nabelvenenblut eine große *Streubreite* auf, zumeist im unternormalen Bereich.

Andererseits bestehen anscheinend gewisse Gesetzmäßigkeiten. So übt das *PTA-Mangelserum* meist den stärksten Effekt auf die Serumgeneration aus. Das *Hämophilie B-Serum* hat dagegen meist den geringsten Einfluß. Und die Auswirkung des *Stuart-Prower-Mangelserums* hält meist die Mitte. In den meisten Nabelvenenseren nimmt also die (relative) Faktorenaktivität in der Reihenfolge Faktor IX, Stuart-Prower-Faktor, PTA zu.

Die verschlechterte Serumgeneration nach Zugabe von *$Al(OH)_3$-adsorbiertem Normalmischserum* zu Nabelvenenserum ist wohl in erster Linie eine *Verdünnungsfolge*, vor allem von Faktor IX und Stuart-Prower-Faktor, die durch $Al(OH)_3$ adsorbiert werden. Der Effekt ist entsprechend dieser Vorstellung bei den 1:1-Zumischungen deutlicher als bei den 10:1-Zumischungen. Die gleichzeitig erfolgende Zugabe von PTA, das nicht an $Al(OH)_3$ adsorbiert wird, wirkt sich nicht fördernd aus, weil PTA in optimaler Menge im Inkubationsgemisch (im $Al(OH)_3$-adsorbierten Normalplasma) vorhanden ist.

Schließlich zeigen unsere Untersuchungen, daß der geminderten Aktivität serumständiger, thromboplastinbildender Faktoren ein echter *Mangel* zugrunde liegt. Die Abwesenheit von *Hemmkörpern* ergibt sich insbesondere daraus, daß die Serumgeneration durch Zusatz von Normalmischserum im Verhältnis 1:1 annähernd normalisiert wird.

Zusammenfassung

Zur Differenzierung des Defizits an serumständigen, thromboplastinbildenden Faktoren im Nabelvenenblut werden an 14 Nabelvenenseren Austauschversuche durchgeführt. Es ergibt sich, daß in allen Blutproben ein echter Mangel an Faktor IX, Stuart-Prower-Faktor und PTA besteht.

Literatur

Aballi, A., V. Banus, S. de Lamerens and S. Rozengvaig: Coagulation studies in the newborn period. Alterations of thromboplastin generation and effects of Vitamin K in full-term and premature infants. Amer. J. Dis. Child. **94,** 589—600 (1957).

— — — — Coagulation studies in the newborn period. IV. Deficiency of Stuart-Prower factor as a part of the clotting defect of the newborn. Amer. J. Dis. Child. **97,** 549—554 (1959).

Barkhan, P.: Christmas-factor activity of cord blood. Brit. J. Haemat. **3,** 215—219 (1957).

Beller, F., u. E. Mammen: Untersuchungen über einen dritten Plasmafaktor zur Thromboplastinbildung. Klin. Wschr. **1955,** 155—156.

Fresh, J., J. Ferguson and J. Lewis: Blood-clotting studies in parturient women and the newborn. Obstet. and Gynec. **7,** 117—127 (1956).

Hrodek, O.: On the development of coagulation factors in early neonatal Life. Ann. paediat. **192,** 129—142 (1959).

Koller, F.: Die Physiologie der Blutgerinnung, ihre Bedeutung für die Klinik. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **222,** 89—106 (1954).

Künzer, W.: Zur Blutgerinnung bei Frühgeborenen. Mschr. Kinderheilk. **107,** 110—112 (1959).

— u. J. Ströder: Gerinnungsstudien bei Kindern. I. Mitteilung. Untersuchungen zur Thromboplastinbildung im Nabelschnurblut. Ann. paediat. (Basel) **188,** 147—152 (1957).

— — Gerinnungsstudien bei Kindern. XII. Mitteilung. Der Stuart-Prower-Faktor bei Unreifgeborenen. Ann. paediat. (Basel) **195,** 137—144 (1960).

McElfresh, A., J. Sharpsteen u. T. Akabane: The generation of Thromboplastin and levels of plasma thromboplastin component in the blood of infants. Pediatrics **17,** 870—876 (1956).

Winterstein, A., R. Marbet u. R. Strässle: Vorschlag für einen modifizierten Thromboplastin-Generationstest und eines für die Humantherapie geeigneten Präparates von antihämophilem Globulin. 5. Europäischer Hämatologen-Kongreß, Freiburg 1955.

Professor Dr. Wilhelm Künzer, Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2, Universitäts-Kinderklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 378—386 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Szeged (Ungarn)
(Direktor: Prof. Dr. K. Waltner)

Untersuchungen über die Phagocytosebereitschaft der Leukocyten von an interstitieller Pneumonie erkrankten Säuglingen

Von

Gy. Iványi, E. Dux und Maria Illyés

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 28. Januar 1961)

Die celluläre Abwehr des Organismus, die Phagocytose und die Entzündungen sind eng verwandte Erscheinungen[11, 26, 33]. Ohne auf die umfangreiche Literatur eingehen zu wollen, sei erwähnt, daß bei der Phagocytose die zur Phagocytosetätigkeit fähigen Elemente (Mikro- und Makrophagen, RES) sich gewisse Teilchen (abgestorbene Zellen, verschiedene Mikroorganismen, Fremdkörper usw.) einverleiben, um sie mit Hilfe ihrer Enzymsysteme abzubauen und unschädlich zu machen. Diese Abwehrtätigkeit des Organismus spielt — wie Metschnikow[26] schon zu Ende des vergangenen Jahrhunderts nachwies — in der Bekämpfung gewisser Infektionen eine wichtige Rolle.

Da der Pathomechanismus der interstitiellen Pneumonie (i. P.) noch wenig geklärt ist, schien es interessant, bei den Säuglingen mit i. P. den Grad der Phagocytose der Leukocyten im Serum zu bestimmen, und zwar um so mehr, als bekanntlich das Abwehrvermögen Frühgeborener geringer ist als das reifer Säuglinge.

Methodik

Die Bestimmungen wurden stets mit 24 Std alten, in physiologischer Kochsalzlösung zubereiteten Staphylococcus albus-Suspensionen als zu phagocytierenden Bakterien angestellt, die zu gleichen Teilen (0,15 ml) mit den zu untersuchenden Blutproben vermischt wurden (0,2 ml 3,8%ige Na-Citratlösung + 0,8 ml steril entnommenes Blut). Die so behandelten Blutproben kamen für 1 Std in einen Thermostat von 37°C, wurden dann zentrifugiert. Nach Abheben der auf der Oberfläche der roten Blutkörperchenschicht sitzenden Leukocytenmembran mit Hilfe einer Pasteurpipette wurden Blutausstriche verfertigt, diese nach Pappenheim gefärbt und ermittelt, wie viele von je 100 neutrophilen Leukocyten Staphylokokken phagocytiert hatten. Zur Kontrolle wurde das Phagocytosevermögen der Leukocyten gleich alter gesunder Säuglinge auf analoge Weise bestimmt.

Das Ausmaß der Phagocytose wurde auch an Blutproben von i.P.-kranken Säuglingen bestimmt, bei denen das eigene Plasma nach der Zentrifugierung entfernt und durch Plasma von gleich alten Säuglingen mit der gleichen Blutgruppe ersetzt worden war.

Gleichzeitig wurden — ausgehend davon, daß auf Grund der Literaturangaben[31] die phagocytosebegünstigenden Faktoren in der α_1-, α_2 und β-Globulinfraktion enthalten sind — auch die einzelnen Eiweißfraktionen im Serum i.P.-kranker und gesunder Säuglinge elektrophoretisch bestimmt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden Phagocytosebestimmungen an 63 Säuglingen mit i.P. und 4 an solchen, die eine i.P. überstanden hatten, vorgenommen. Als Kontrollen dienten 33 gesunde Säuglinge. Die i.P.-kranken Säuglinge wurden — je nach der Schwere der Krankheit, entsprechend der Beschreibung von Waltner und Mitarbeitern[10, 32] — auf Grund des erhaltenen Röntgenbildes in folgende Gruppen eingeteilt: I.—II., III., IV. und V. Stadium bzw. geheilt.

In die Gruppe I—II wurden die im Frühstadium der Krankheit zu beobachtenden Veränderungen gereiht. Die Lunge ist noch normal lufthaltig, aber in den Lungenfeldern machen sich eine feingeästelte Zeichnung und stecknadelkopfgroße oder größere Flecken mit verschwommenen Konturen bemerkbar. Im III. Stadium ist die geästelte Zeichnung ausgeprägter, stellenweise konfluierend und erinnert an Schmetterlingsform. Stellenweise erscheinen blasse längliche Flecken und in dem Bilde wechseln helle lufthaltige und dunkle verdichtete Flecken ab. Die von pathologischen Veränderungen freien Lungenbezirke sind emphysematisch. Im IV. Stadium sind die obigen Veränderungen in verstärkter Form vorhanden, das Zwerchfell zeigt verwaschene Konturen. Im V. bzw. schwersten Stadium ist die bündelig-fleckige Zeichnung verschwommen und die lufthaltigen Partien sind mehr oder weniger verschleiert. Das Lungenbild erinnert an Mattglas, neben emphysematösen Teilen ist ein verschwommenes Diaphragma und geweitete Intercostalräume festzustellen, während im geheilten (VI.) Stadium die Regression der obigen schweren Veränderungen zu beobachten ist.

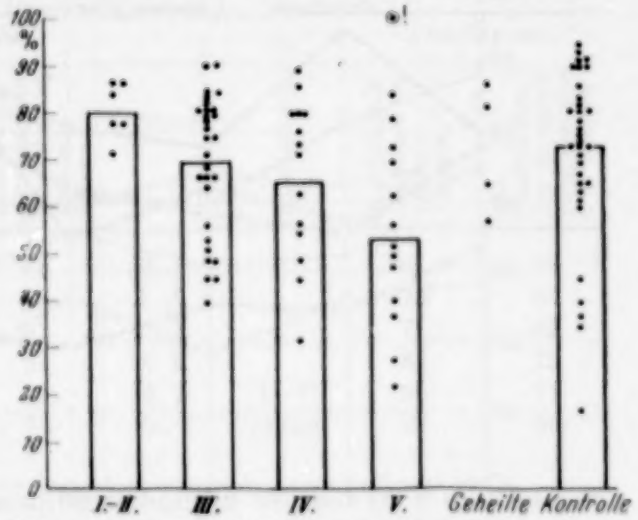


Abb. 1. Der Grad der Phagocytose in den verschiedenen Stadien der i.P. und bei Kontrollsäuglingen

In den Stadien I—V und in den Kontrollen (s. Abb. 1) haben wir die Durchschnittswerte angegeben. Die Untersuchungen deuten darauf hin, daß *parallel mit dem Fortschreiten der i. P. die Phagocytose nachläßt.*

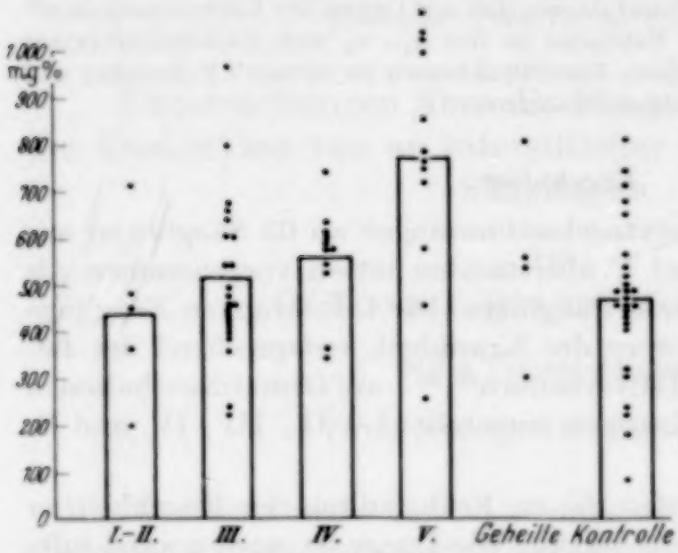


Abb. 2. Der γ-Globulingehalt des Serums in den verschiedenen Stadien der i. P. und bei den Kontrollen

Bei einem im I. Stadium der i. P. befindlichen Säugling erhielten wir sehr hohe Phagocytosewerte. Dieser Fall blieb bei der Berechnung der Durchschnittswerte unberücksichtigt, weil der Säugling vor der Blutentnahme — in Anbetracht seines sehr schweren Zustandes — i. v. Hydrocortison erhalten hatte und auch hiberniert worden war.

Ganz zu Beginn der Krankheit, im I. und II. Stadium, ist hinsichtlich der

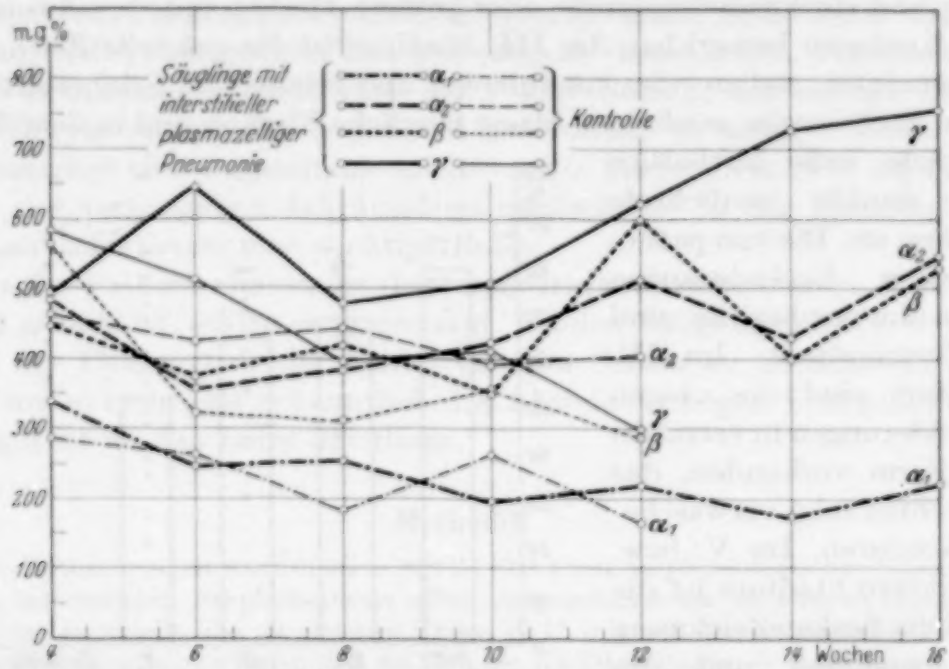


Abb. 3. Elektrophoresediagramm von i. P.-kranken und Kontrollsäuglingen

Phagocytose bzw. ihres Grades eine Abweichung von den Kontrollen nicht wahrnehmbar. Die Elektrophorese ergab *bei den schweren Formen der i. P. eine ausgesprochene γ-Globulinerhöhung* (s. Abb. 2).

Abb. 3 veranschaulicht das Elektrophoresediagramm unserer i. P.- und Kontrollsäuglinge; an der Ordinate ist das Alter der Kranken eingetra-

gen. Auch hier ist deutlich zu ersehen, daß der γ-Globulingehalt bei den i. P.-kranken Säuglingen ausgesprochen gesteigert ist. Möglicherweise ist der im Alter von etwa 3 Monaten zu beobachtende Anstieg des γ-Globulingehaltes mit der in diesem Alter bei unseren i. P.-Kranken eintretenden Zustandsverschlimmerung in Zusammenhang zu bringen. RÖPKE[29] fand, daß bei 6—8 Wochen alten i. P.-Säuglingen der γ-Globulingehalt sinkt, während er bei älteren (10—13 Wochen) — zusammen mit dem α-Globulinspiegel — steigt. Neben der ausgesprochenen Erhöhung des γ-Globulinspiegels ist auch der β-Globulingehalt gegenüber den bei den Kontrollen gefundenen Werten mäßig erhöht. Hinsichtlich der α_1- und α_2-Fraktionen sind wesentliche Unterschiede zwischen i. P.-kranken und gesunden Säuglingen nicht festzustellen.

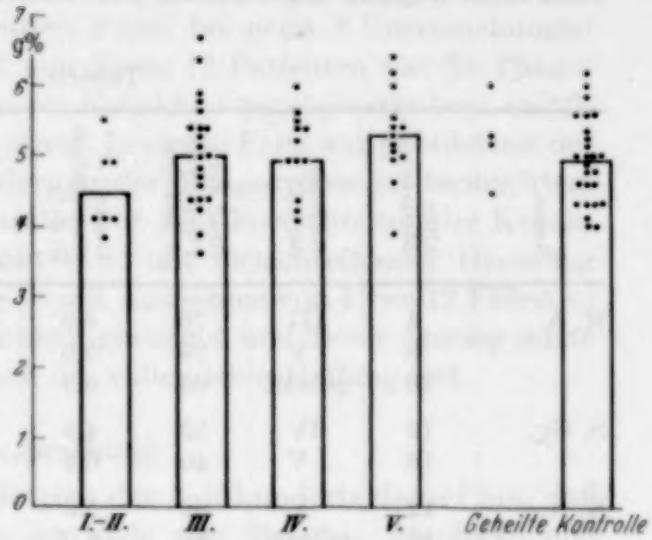


Abb. 4. Gesamteiweißgehalt des Serums in den verschiedenen Stadien der i. P. und bei den Kontrollen

Tabelle 1

Name	Stadium der i. P.	Phagocytose: der i. P.-kranken Säuglinge im eigenen Plasma	Phagocytose: der Leukocyten i. P.-kranker Säuglinge im Kontrollplasma	Name	Stadium der i. P.	Phagocytose: der Kontrollsäuglinge im eigenen Plasma	Phagocytose: der Leukocyten der Kontrollsäuglinge im i. P.-Plasma
Sz. M.	V	80	65	H. B.		91	92
Zs. T.	IV	75	78	J. J.		78	82
H. B.	IV	56	57	F. J.		71	82
K. J.	V	56	53	N. K.		83	73
D. Zs.	III	90	78	H. B.	I—II	86	77
B. E	IV	86	74	Zs. T.	geheilt	68	63

Anläßlich der Phagocytoseuntersuchungen wurden auch die Gesamteiweißwerte des Serums der i. P.-kranken und der Kontrollsäuglinge bestimmt; hier waren ebenfalls keine nennenswerten Unterschiede zu beobachten, nur im schwersten Stadium der Krankheit sind die Durchschnittswerte etwas höher als bei den Kontrollen (s. Abb. 4).

Das Plasma von 4 Kontrollen, einem im I.—II. Stadium befindlichen und einem geheilten Säugling wurde mit dem Plasma von schwer

i. P.-kranken Säuglingen, von denen sich 2 im V., 3 im IV. und 1 im III. Stadium befand, ausgetauscht und dann die Phagocytosewerte der neutrophilen Granulocyten bestimmt (Tabelle 1). Dabei ergab sich, daß einerseits nach Zugabe des Plasmas der Kontrollen sowie der Säuglinge mit

Tabelle 2

Name	Alter (Monate)	Stadium der i. P.	Grad der Phagocytose in Prozent	Gesamteiweißgehalt in g-%	Globulinfraktion mg-%			
					α_1	α_2	β	γ
H. A.	4	III	70	5,3	339	339	212	414
	8	V	79	5,0	180	395	230	460
	10	geheilt	65	5,3	207	540	561	546
S. Gy.	12	IV	32	4,9	93	313	377	597
	16	V	40	6,4	236	550	633	992
K. A.	12	V	62	5,3	312	625	759	1038
	18	geheilt	86	6,0	308	660	774	816
Cs. I.	4	III	80	5,1	372	668	418	666
	10	IV	80	4,9	205	411	343	583
Cs. J.	4	III	78	5,4	432	432	307	237
	10	IV	72	5,2	187	556	369	743
Sz. Zs.	6	IV	73	5,3	312	545	349	429
	8	III	66	5,4	491	496	658	453
R. M.	8	III	77	5,0	200	500	400	600
	10	III	79	3,6	111	302	252	356
	11	IV	49	5,4	286	577	469	631
R. J.	8	III	83	5,0	295	365	370	585
	10	IV	80	4,3	141	313	348	348
	11	geheilt	58	5,2	150	416	624	302
Sz. J.	8	III	84	6,8	326	652	544	659
	10	III	90	4,3	180	391	331	602
B. E.	12	III	75	4,2	250	432	474	390
	14	V	52	3,9	85	518	346	261
Zs. T.	6	IV	73	4,9	421	421	480	539
	8	III	68	4,5	387	382	441	477
H. B.	10	IV	56	5,1	270	377	270	550
	12	geheilt	86	5,5	307	522	577	550

beginnender und geheilter i. P. die Phagocytose der Leukocyten des von schwer i. P.-kranken Säuglingen entnommenen Blutes nicht gesteigert war und andererseits die Phagocytose der Granulocyten bei den Kontrollen sowie bei den am Beginn der i. P.-Erkrankung stehenden bzw.

der genesenen Säuglinge durch das Plasma der schwer i. P.-kranken Säuglinge nicht herabgesetzt wurde.

Bei 12 Säuglingen mit i. P. wurde während der Krankheit das Gesamteiweißniveau und das Serumeiweißspektrum zu wiederholten Malen bestimmt. Bei 3 Säuglingen wurden 3 und bei neun 2 Untersuchungen vorgenommen (Tabelle 2). Bei 7 von diesen 12 Patienten war die Phagocytose im Laufe der Progression der Krankheit herabgesetzt bzw. anläßlich der Regression der i. P. gesteigert. In einem Falle war parallel mit der Heilung der i. P. eine Verminderung der Phagocytose zu beobachten. Bei 7 der 12 Säuglinge war parallel mit dem Fortschreiten der Krankheit der γ-Globulinspiegel erhöht bzw. mit fortschreitender Genesung vermindert. Das β-Globulin war — mit Ausnahme von 4 von 12 Fällen — mit dem Fortschreiten der Krankheit gestiegen und dieser Anstieg setzte sich bei 3 von 4 Fällen auch nach der vollendeten Heilung fort.

Besprechung

Tunicliff[30] wies schon zu Beginn des Jahrhunderts darauf hin, daß die Phagocytose der Säuglinge im Falle von Strepto-, Staphylo- und Pneumokokken eine weniger aktive ist als bei Erwachsenen. Diese Beobachtung wurde neuerdings auch durch die Untersuchungen von Matoth[25] bekräftigt. Bracco[3] fand, daß das placentare Blut Staphylokokken nicht in dem gleichen Maße phagocytiert wie das mütterliche Blut. Edwards, Griffiths u. Swift[8] stellten fest, daß das Phagocytosevermögen des Blutes von Säuglingen und Erwachsenen durch die im Serum enthaltenen thermolabilen und thermostabilen Faktoren beeinflußt wird. Die Untersuchungen von Gluck u. Silvermann[9] lassen vermuten, daß die Phagocytosebereitschaft Frühgeborener eine geringgradigere ist als die reifer Säuglinge. Wird aber das Blut von Frühgeborenen in vitro mit frischem Erwachsenenblut versetzt, so ist eine erhebliche Zunahme der Phagocytoseintensität zu verzeichnen. Weiter oben wurde bereits erwähnt, daß der phagocytosebegünstigende Stoff elektrophoretisch im α_1-, α_2- und im β-Globulin identifiziert wurde[31].

Im Laufe unserer Untersuchungen stellte sich heraus, daß im Serum der i. P.-kranken Säuglinge die Phagocytosefähigkeit der weißen Blutkörperchen mit dem Fortschreiten der Krankheit abnimmt. Dies wäre ein Anhaltspunkt hinsichtlich der Abwehrfunktionen des Organismus, der bis zu einem gewissen Grade auch von prognostischem Werte ist. Die gleichzeitige Erhöhung des γ-Globulinniveaus spricht für eine Immunglobulinbildung, die aber — wie es scheint — nichts von einer Steigerung der cellulären Abwehrbereitschaft begleitet ist. Die Erhöhung des γ-Globulinspiegels kann aber auch mit einer Schädigung des Leberparenchyms zusammenhängen, wofür die Positivität der in einigen Fällen durchgeführten Kolloidlabilitätsproben (Thymol, Protease) zu sprechen

scheint. Im vorgeschrittenen Stadium der Krankheit war eine leichte Erhöhung des β-Globulinniveaus zu beobachten.

Im Laufe der Plasmaaustauschversuche zeigte sich, daß die herabgesetzte Phagocytose der i. P.-kranken Säuglinge durch Zusatz von Kontrollplasma nicht erhöht und ferner die Phagocytose der Leukocyten der Kontrollsäuglinge mit dem Plasma von i. P.-kranken Säuglingen nicht verringert werden kann. Wenn auch die Zahl unserer diesbezüglichen Untersuchungen noch gering ist, so hat es doch den Anschein, daß die während der i. P. beobachtete Herabsetzung des Phagocytosevermögens nicht eine Folge humoraler Faktoren, sondern cellulär bedingt ist. Es ist anzunehmen, daß die bei der schweren i. P. bestehende Hypoxie die Funktion der Granulocyten ungünstig beeinflußt. Da Zugabe des Plasmas der an schwerer i. P. erkrankten Säuglinge die Phagocytosebereitschaft der Kontrollen nicht herabsetzte, ist im Zustandekommen der bei den i. P.-kranken Säuglingen beobachteten Phagocytoseverminderung eine Rolle inhibitorischer Faktoren auszuschließen.

Die Phagocytose wird bekanntlich durch zahlreiche Faktoren beeinflußt. So entfalten z. B. unter anderem die biologisch aktiven Stoffe der entzündlichen Exsudate auf die Phagocytose eine stimulierende Wirkung: *Histamin*[16], *Serotonin*[23], von den Menkinschen Substanzen das *Leukotaxin*[12] und *Exsudin*[18], ferner der phagocytosefördernde Faktor (LPF[24]), die *Nucleinsäuren*[17] und die *Hyaluronidase*[15]. Nach den Untersuchungen von Ludány, Berta u. Györi[14] hat beim Hund die Reizung des Bauchsplanchnicus eine Steigerung der phagocytosestimulierenden Fähigkeit des Blutserums zur Folge. Nach vorangegangener Adrenalektomie bleibt dieser Effekt aus. Eine ähnliche Wirkung verursacht beim Hund und Menschen die Injektion von Adrenalin, Noradrenalin und Ephedrin. Es scheint, daß alles, was *Sympathicusreizung und mäßige ACTH- bzw. Cortisonmobilisation* verursacht, die Phagocytosetätigkeit erhöht[22]. Crabbé[6] beobachtete nach parenteraler Zufuhr kleiner Cortisondosen eine Steigerung der Phagocytosetätigkeit. Gesteigert ist die Phagocytose der von *anämischen* Individuen stammenden Granulocyten[1] und ähnlich gesteigert ist sie nach Behandlung der Granulocyten mit oberflächenaktiven Agentien[2].

Phagocytosehemmend wirken *Nekrosin*[21], *Leukopenin*[20] und der *leucopenic factor*[19]; ferner ist die Phagocytose herabgesetzt in der *myeloiden Leukämie*[4], in *Vitamin B-Mangelzuständen* — ausgenommen Inositol und Paraaminobenzoesäure[27], bei *Vitamin C-Mangel*[27, 28], in Verbindung mit *ACTH- und Cortisontherapie*[7] und bei *Eiweißmangelzuständen*[5].

Die von uns bei schweren i. P.-Zuständen beobachtete Phagocytoseverminderung ist aller Wahrscheinlichkeit nach durch einen Komplexvorgang bedingt. Bei Zellschädigungen (Entzündung, Hypoxie) werden Nekrosin, Leukopenin und leucopenic facotr freigesetzt, welche Stoffe

einen cellulären Angriffspunkt auf die Leukocyten haben. In solchem Zustand ist auch die osmotische Resistenz der Leukocyten stark herabgesetzt[13].

Zusammenfassung

Verfasser haben im Blutserum von Säuglingen mit interstitieller Pneumonie (i. P.) den Gehalt an Gesamteiweiß und den einzelnen Eiweißfraktionen bestimmt und das Phagocytosevermögen der Leukocyten bzw. die diesbezüglichen Zusammenhänge untersucht. Als zu phagocytierende Bakterien dienten Staphylococcus albus-Suspensionen.

Es wurde festgestellt, daß mit zunehmender Progression der Krankheit die Phagocytose herabgesetzt ist, während gleichzeitig in der Globulinfraktion das γ-Globulin ausgesprochen und das β-Globulin mäßig vermehrt ist. Das Phagocytosevermögen der Leukocyten schwer i. P.-kranker Säuglinge kann durch Zugabe von Kontrollplasma nicht gesteigert und die Intensität der Phagocytose der Granulocyten von Kontrollsäuglingen nicht herabgesetzt werden. Dies weist darauf hin, daß der herabgesetzten Phagocytose wahrscheinlich celluläre Ursachen zugrunde liegen. Möglicherweise ist die Funktionsstörung der neutrophilen Leukocyten durch die bei der schweren interstitiellen Pneumonie bestehende hochgradige Hypoxie bedingt.

Literatur

[1] Berry, L. J., R. M. Leydendecker and T. D. Spies: **2**, (Special Issue N° 1) **98** (1947).
[2] — R. W. Starr III. and E. C. Haller: J. Bact. **57**, 603 (1949).
[3] Bracco, G.: G. Batt. Immun. **38**, 449 (1948).
[4] Brande, A. J., J. Feltes and M. Brooks: Clin. Res. Proc. **1**, 68 (1953).
[5] Cottingham, E., and C. A. Mills: J. Immunol. **47**, 493 (1943).
[6] Crabbé, J.: Acta endocr. (Kbh.) **21**, 41 (1956).
[7] Crepea, S. B., G. E. Magnin and C. V. Seastone: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **77**, 704 (1951).
[8] Edwards, M. S., L. L. Griffits and P. N. Swift: Arch. Dis. Child. **33**, 512 (1958).
[9] Gluck, L., and W. A. Silvermann: Pediatrics **20**, 951 (1957).
[10] Korpássy, B., T. Tiboldi, J. Török, K. Waltner, G. Diósszilágyi, L. Páldy, J. Török u. M. Koltay: Acta med. Acad. Sci. hung. **5**, 371 (1954).
[11] Ludány, G.: Honvédorvos **11**, 10 (1959).
[12] — Verh. d. Dtsch. Internistentagung, Leipzig 1955.
[13] — Persönliche Mitteilung.
[14] — L. Berta u. G. Györy: Z. Immunforsch. **99**, 371 (1938).
[15] — T. Orbán u. J. Vajda: Arch. int. Pharmacodyn. **88**, 496 (1952).
[16] — u. Gy. Vajda: Arch. int. Pharmacodyn. **88**, 442 (1952).
[17] — — Experientia (Basel) **11**, 117 (1955).
[18] — — L. Csalay u. J. Fehér: Arch. int. Pharmacodyn. **119**, 205 (1959).
[19] — — A. Döklen u. I. Fehér: Acta physiol. Acad. Sci. hung. **18**, 27 (1960).
[20] — — — — Naturwissenschaften **47**, 111 (1960).
[21] — — J. Fehér u. G. Horváth: Experientia (Basel) **15**, 28 (1959).

[22] Ludány, G., Gy. Vajda, J. Horváth u. E. Tóth: Acta physiol. Acad. Sci. hung. **7**, 431 (1955).
[23] — — J. Rigo u. Han To Vu: Acta physiol. Acad. Sci. hung. **14**, 371 (1958).
[24] — — u. E. Tóth: Arch. int. Pharmacodyn. **100**, 339 (1955).
[25] Matoth, J.: Pediatrics **9**, 748 (1952).
[26] Mecsnikov, E.: Lecons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris: Casson 1892.
[27] Mills, C. A.: Blood **4**, 150 (1949).
[28] Nungester, W. J., and A. M. Ames: J. infect. Dis. **83**, 50 (1948).
[29] Röpke, G.: Z. Kinderheilk. **73**, 601 (1953).
[30] Tannicliff, R.: J. infect. Dis. **7**, 698 (1910).
[31] Tullis, J. L., and D. M. Surgenor: Ann. N. Y. Acad. Sci. **66**, 386 (1956).
[32] Waltner, K., G. Diósszilágyi, L. Páldy, J. Török u. L. Molnár: Orv. Hetil. **94**, 955 (1953).
[33] Wright, C. S., and M. C. Dodd: Ann. N. Y. Acad. Sci. **59**, 945 (1955).

Gy. Iványi, E. Dux, Maria Illyés, Universitäts-Kinderklinik, Szeged (Ungarn)

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 387—396 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Gießen (Direktor: Prof. Dr. F. H. Dost)

Untersuchungen über Bilirubintransportstörungen im Hinblick auf die Kernikterusgefährdung Frühgeborener und Neugeborener

Von

Hartlieb König

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. März 1961)

Einleitung

Beim Überschreiten des „kritischen Bilirubinspiegels"[13], der bei Frühgeborenen 15—16 mg-%, bei reifen Neugeborenen 18—20 mg-% beträgt, droht die Entwicklung einer Bilirubinencephalopathie. Seit dem Bekanntwerden der Kernikterushäufung durch Sulfisoxazol (Gantrisin)[14] richteten verschiedene Autoren ihr Augenmerk auf das Phänomen der Bilirubintransportstörungen (Übersicht bei [10]). Das Ergebnis ihrer Untersuchungen besteht darin, daß unter der Behandlung mit bestimmten Medikamenten eine Änderung des Bilirubinverteilungsverhältnisses zwischen Blut und Gewebe mit Anstieg in diesem und Abfall in jenem auftritt, wodurch ein Kernikterus bereits bei niedrigerem als dem „kritischen Bilirubinspiegel" entstehen kann[1, 4, 6, 7, 8, 15].

Das unkonjugierte „indirekte" Bilirubin, das hier interessiert, ist beim physiologischen p_H-Wert nahezu wasserunlöslich[11] und wird im Plasma an Albumin gebunden transportiert. Diese Bindung erfolgt wahrscheinlich über die Propionsäureseitenketten des Farbstoffes, sie ist reversibel und gehorcht dem Massenwirkungsgesetz[12], wobei 1 Mol Albumin 2 Mole Bilirubin zu binden in der Lage ist.

Seit den grundlegenden Untersuchungen Bennholds[2], der den Begriff der „Vehikelfunktion der Bluteiweißkörper" prägte, sind eine große Zahl von Substanzen bekannt geworden, die speziell das Albumin als Vehikel im Plasma benutzen, und man erkannte bald, daß hierbei Kompetitionsvorgänge zwischen den einzelnen Stoffen um den Träger möglich sind, woraus Transportstörungen[3] resultieren. Auf den Bilirubintransport angewandt bedeutet dies, daß Medikamente, die im Plasma an Albumin gebunden werden, den Bilirubin-Albuminkomplex zerstören und zu einem Anstieg des dissoziierten Farbstoffes führen können. Dies ist der eigentlich gefährliche Anteil, weil er in die Zellen übertreten kann[5].

Die Durchsicht der Literatur[10] zeigt, daß bisher 4 Medikamente bekannt sind, die eine Bilirubintransportstörung hervorrufen. Sie wurden von ODELL[12] auf Grund der Kernikterushäufung unter Sulfisoxazol gefunden. Es handelt sich um die beiden Sulfonamide Sulfisoxazol und Sulfamethoxypyrimidin, ferner um Salicylsäure und Coffein-Natrium-Benzoat. Wir sind nun von dem Gedanken ausgegangen, daß außer diesen Inhibitoren der Bilirubin-Albuminbindung noch viele andere Medikamente Molekülgruppen besitzen, die zum Albumin Beziehungen aufnehmen können. Ob ihre Anwesenheit eine Bilirubintransportstörung hervorruft, erschien vorwiegend von der im Plasma erreichten Konzentration abhängig. Es wurde darum in vitro bei 35 Medikamenten untersucht, von welcher Konzentration an ein Hemmeffekt auf die Bilirubin-Albuminbindung wirksam wird und ein Vergleich mit den in vivo erreichten Plasmakonzentrationen gezogen.

Chloroform-Verteilungsversuche

Das Prinzip der Methode beruht auf der Tatsache, daß Bilirubin zwischen Chloroform und einer wäßrigen Albuminphase ein Verteilungsgleichgewicht erreicht, dessen Einstellung sich durch Schütteln beschleunigen läßt. Wird der Farbstoff primär in der Chloroformphase gelöst, so kann man zeigen, daß der Bilirubinübertritt in die Albuminphase, gemessen an deren Extinktionsanstieg bei 436 mμ, von der Albuminkonzentration abhängig ist (Abb. 1).

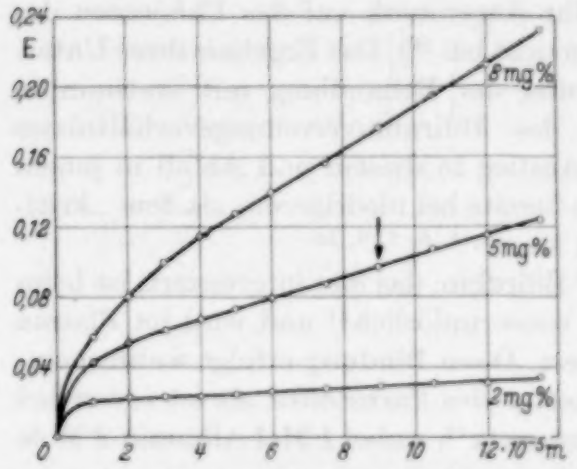


Abb. 1. Übertritt von Bilirubin aus Chloroform in Albuminphasen verschiedener Konzentrationen. Versuchsbedingungen s. Text. Ordinate: Extinktionsanstieg der Albuminphasen bei 436 mμ nach Ausschütteln mit Bilirubin-Chloroform. Abszisse: Albuminkonzentrationen. Die Zahlen an den Kurven geben die Bilirubinkonzentration in der Chloroformphase vor dem Ausschütteln an, der Pfeil die Bedingungen, bei denen die Hemmversuche durchgeführt wurden

Die Wirkung eines Medikamentes als Inhibitor der Bilirubin-Albuminbindung kann man in diesem System prüfen, indem man es vor dem Ausschütteln zur Albuminphase zusetzt. Die prozentuale Verminderung der Extinktion gegenüber dem medikamentenfreien Ansatz entspricht dann dem Hemmeffekt.

Arbeitsgang. Für den Bezugswert (ohne Inhibitor) werden in einem 25-ml-Meßkolben 3 ml 5%iges Humanalbumin (Behring) und 10 ml Trispuffer p_H 7,35 (Herstellung: zu 429 ml 0,1n HCl gibt man 250 ml 0,2 m* Trishydroxymethylamino-

* m = molar (Mol pro Liter).

Tabelle 1. *Hemmeffekte der untersuchten Medikamente auf die Bilirubin-Albumin-bindung im Chloroformverteilungstest*

Medikament	Hemmeffekt in Prozent bei einer Endkonzentration von	
	$1 \cdot 10^{-3}$ m	$1 \cdot 10^{-4}$ m
Oxytetracyclin-HCl (Terravenös)	6	
Isonicotinsäurehydrazid (Neoteben)	9	
Kanamycinsulfat (Kanamycin)	30	6
Chloramphenicol (Paraxin p.i.)	17	
Erythromycin-Glucoheptonat (Erycinum i.v.)	35	5
Novobiocin-Natrium (Inamycin i.v.)	70	39
Dihydro-+Streptomycinsulfat-Pantothenat (Protothenat)	20	
Penicillin G-Kalium (Penicillin)	41	7
Oleandomycinphosphat (Romicil)	17	
Acetylsulfanilamid (Albucid)	10	
Sulfathioharnstoff (Badional)	21	
Sulfathiazol (Cibazol)	45	6
Sulfadimethylpyrimidin (Elkosin)	26	
Sulfisoxazol (Gantrisin)	57	8
Sulfaäthylthiodiazol (Globucid)	61	8
Mischsulfonamid Supronal	17	
Lanatosid C ($6{,}8 \cdot 10^{-5}$ m) (Cedilanid)		45
k-Strophanthin ($1{,}4 \cdot 10^{-4}$ m) (Kombetin)		9
m-Oxyphenyläthanolamin (Novadral)	10	
o-Dioxyphenyläthanolmethylamin (Suprarenin)	19	
p-Oxyphenyläthanolmethylamin (Sympatol)	9	
p-Oxyphenylisopropylmethylamin (Veritol)	10	
Pentamethylentetrazol (Cardiazol)	10	
Coffein-Natrium-Benzoat	55	12
Pyridincarbonsäurediäthylamid (Coramin)	2	
Aliphat. Carbonsäureamidgemisch (Micoren)	0	
Lobelinum hydrochloricum ($4 \cdot 10^{-5}$ m) (Lobelin)		10
Phenyläthylbarbitursäure (Luminal)	11	
Chlorpromazin ($5 \cdot 10^{-5}$ m) (Megaphen)		4
Promazin ($5 \cdot 10^{-5}$ m) (Verophen)		4
Prednisolonsuccinat (Solu-Decortin-H)	33	4
Ascorbinsäure (Redoxon)	5	
Methylnaphthohydrochinondiphosphorsäureester (Synkavit)	70	44
Polyvinylpyrrolidon (Periston N)	0	
Natriumsalicylat	62	22

methanlösung — 24,3 g/1000 ml — und füllt mit Aqua bidest. ad 1000 ml auf) gegeben und mit Aqua bidest. zur Marke aufgefüllt. Mischen durch Umkippen. Von dieser Lösung überführt man zwecks Doppelbestimmung je 10 ml in 2 zentrifugierbare 100 ml-Schüttelkolben mit Glasstopfen. — Beim Testwert (mit Inhibitor) werden nach dem Trispuffer 5 ml der Hemmstofflösung (Zubereitung der getesteten Konzentrationen aus den handelsüblichen Präparaten mit Aqua bidest. nach Einstellen des p_H-Wertes auf 7,35 mit 0,2 m Trishydroxymethylaminomethanlösung bzw. 0,1 n HCl) in den 25-ml-Meßkolben gegeben und dann erst mit Aqua bidest. aufgefüllt. Mischen und Überführen von je 10 ml in 2 Schüttelkolben wie beim Bezugswert. — Zu jedem Ansatz werden dann 10 ml der frisch bereiteten 5 mg%igen Bilirubin-Chloroformlösung (Reagentien Merck) pipettiert. Man verschließt die Kolben und schüttelt alle zusammen genau 5 min. Anschließend Zentrifugieren während 8 min bei 3000 U/min und Abheben von 4 ml der überstehenden Albuminphase für die Bestimmung im Photometer Eppendorf bei 436 mμ in der 2-cm-Cuvette gegen die im 25-ml-Meßkolben verbliebene Ausgangslösung. Berechnung:

$$\text{Hemmeffekt in Prozent} = \frac{E_B - E_T}{E_B} \cdot 100,$$

worin E_B und E_T die Extinktionen der Albuminphasen des Bezugswertes und des Testwertes nach dem Ausschütteln bedeuten.

Anmerkung. Bei genauer Wahrung der Konstanz der Versuchsbedingungen ließen sich die Ergebnisse sehr gut reproduzieren. Besonderer Wert mußte auf die Einhaltung des p_H-Wertes gelegt werden, weshalb wir die als Inhibitoren getesteten Medikamente vor dem Einsetzen auf p_H 7,35 brachten und fortlaufende p_H-Kontrollen mitlaufen ließen. Außerdem war erforderlich, die Ausschüttelungszeit von 5 min genau einzuhalten, sofort zu zentrifugieren und den zu messenden Überstand abzuheben. Durch Eiweißbestimmung in der Albuminphase mittels der Biuretmethode vergewisserten wir uns, daß keine Albuminfällung eingetreten war.

Die im Chloroformverteilungstest festgestellten Hemmeffekte der untersuchten Medikamente sind in Tabelle 1 aufgeführt. Alle Substanzen, die bei einer Endkonzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ m eine Hemmung von 30% und mehr entfalteten, wurden in der Konzentration $1 \cdot 10^{-4}$ m weitergetestet. Bei einigen Medikamenten war die Endkonzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ m nicht zu erreichen (niedrigere Konzentration des Handelspräparates; Ausfällung beim Einstellen des p_H-Wertes auf 7,35). Die bei diesen Verbindungen untersuchten Endkonzentrationen sind in Tabelle 1 gesondert aufgeführt.

Spektrophotometrische Untersuchungen

Proteingebundenes unkonjugiertes Bilirubin hat sein Absorptionsmaximum bei 460 mμ. Inhibitoren der Bilirubin-Albuminbindung führen darum zu einer Erniedrigung der Extinktion einer Bilirubin-Albuminlösung bei dieser Wellenlänge, die dem Ausmaß der Hemmung parallel geht[12].

Untersuchungsgang. Es wird eine Lösung von Bilirubin und Humanserum in isotonischem Phosphatpuffer p_H 7,35 hergestellt, die Bilirubin in der Konzentration $2 \cdot 10^{-5}$ m und Albumin in der Konzentration $1 \cdot 10^{-5}$ m enthält, also Bilirubin:Albumin im Verhältnis 2:1. Hierfür gaben wir zu 130 ml m/15 Phosphatpuffer p_H 7,35

nach SÖRENSEN* 4,5 ml Humanserum Behring (Gesamteiweiß 5 g-%, davon 62,5% Albumin) und 2,4 mg Bilirubin Merck, gelöst in 8 ml 0,25 n NaOH, adjustierten den p_H-Wert auf 7,35 mit m/15 KH_2PO_4 und füllten mit Phosphatpuffer p_H 7,35 auf 200 ml auf. — 10,0 ml dieses Bilirubin-Serumgemisches in Phosphatpuffer werden für den Bezugswert mit 5,0 ml Phosphatpuffer p_H 7,35, für den Testwert mit 5,0 ml Inhibitor in Phosphatpuffer (p_H mit m/15 Na_2HPO_4 bzw. KH_2PO_4 auf

Tabelle 2. *Hemmeffekte der untersuchten Medikamente auf die Bilirubin-Albuminbindung im spektrophotometrischen Test*

Medikament	Hemmeffekt in Prozent bei einer Endkonzentration von		Hemmung im Chloroformtest
	$1 \cdot 10^{-3}$ m	$1 \cdot 10^{-4}$ m	bei $1 \cdot 10^{-3}$ m
Kanamycinsulfat (Kanamycin)	0	0	30
Prednisolonsuccinat (Solu-Decortin-H)	0	0	33
Erythromycin-Glucoheptonat (Erycinum i.v.)	0	0	35
Penicillin G-Kalium (Penicillin)	3	0	41
Sulfathiazol (Cibazol)	5	0	45
Lanatosid C ($6{,}8 \cdot 10^{-5}$ m) (Cedilanid)		5	45
Coffein-Natrium-Benzoat	7	1	55
Sulfisoxazol (Gantrisin)	8	1	57
Sulfaäthylthiodiazol (Globucid)	8	1	61
Natriumsalicylat	8	2	62
Novobiocin-Natrium (Inamycin i.v.)	9	2	70
Methylnaphthohydrochinondiphosphorsäureester (Synkavit)	9	2	70

7,35 eingestellt) versetzt und nach 45 min Reaktionszeit die Extinktion dieser Lösungen gegen Serum-Phosphatpuffer (4,5 ml Humanserum Behring mit Phosphatpuffer p_H 7,35 ad 200 ml, davon 10,0 ml + 5,0 ml Phosphatpuffer bzw. Inhibitor in Phosphatpuffer) in 1 cm Schichtdicke im Zeiss-Spektralphotometer PMQ II bei 460 mμ bestimmt. Die Berechnung des Hemmeffektes in Prozent erfolgt wie beim Chloroformverteilungstest.

Anmerkung. Nach Zusatz der Inhibitoren in Phosphatpuffer zu Serum-Phosphatpuffer ergab sich keine ins Gewicht fallende Extinktionsänderung gegenüber dem Ansatz, der Phosphatpuffer mit Serum-Phosphatpuffer enthielt.

Die Vorversuche zeigten, daß die Hemmeffekte der untersuchten Medikamente im spektrophotometrischen Test wesentlich geringer sind als im Chloroformverteilungsversuch, und zwar mußte in diesem das Ausmaß der Hemmung 40% überschreiten, ehe sich auch bei der spektrophotometrischen Methode eine meßbare Wirkung ergab. Wenn man statt

* Vgl. Puffer Nr. 6 in H. M. RAUEN: Biochemisches Taschenbuch, S. 650. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

Humanserum reines Humanalbumin einsetzte, gelang nur noch mit den stärksten Inhibitoren des Chloroformverteilungstestes der Nachweis einer Hemmung. Aus diesem Grunde haben wir die spektrophotometrischen Versuche, wie im Untersuchungsgang angegeben, mit Humanserum durchgeführt und alle Medikamente getestet, die bei der Chloroformmethode einen Hemmeffekt über 30% in der Endkonzentration $1 \cdot 10^{-3}$ m entfaltet hatten. Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist in Tabelle 2 dargestellt, in der zum Vergleich die Werte aus dem Chloroformverteilungstest aufgeführt sind.

Vergleich mit den in vivo erreichten Plasmakonzentrationen

Die in Tabelle 2 aufgeführten Medikamente schienen uns als mögliche Inhibitoren des Bilirubin-Albuminkomplexes im Organismus in Frage zu kommen, weshalb wir ihre Wirkung mit den in vivo erreichten Plasmakonzentrationen vergleichen wollen. Diese liegen für Salicylsäure, Coffein-Natrium-Benzoat und die Sulfonamide um $1 \cdot 10^{-4}$ m bis $5 \cdot 10^{-4}$ m, für die Antibiotica und Prednisolon um $1 \cdot 10^{-5}$ m bis $1 \cdot 10^{-4}$ m, für Synkavit etwa bei $5 \cdot 10^{-6}$ m und für Cedilanid wohl bei $1 \cdot 10^{-7}$ m. Wir wissen nun auf Grund der Erfahrungen bei Frühgeborenen und vom Tierexperiment her (Übersicht bei [10]), daß die im Reagensglas nachweisbaren Hemmeffekte der Salicylsäure, des Coffein-Natrium-Benzoat und der Sulfonamide auch im Organismus sich auswirken. Prednisolon und die Antibiotica Kanamycin, Erythromycin und Penicillin erreichen Plasmaspiegel bis $1 \cdot 10^{-5}$ m und zeigen niedrige Hemmeffekte, so daß sie als Inhibitoren im Organismus wohl ausscheiden. Bei Synkavit und Cedilanid sind die Plasmakonzentrationen so gering, daß sie ebenfalls als Hemmstoffe nicht in Frage kommen. Dagegen dürfte im Novobiocin sicher ein Inhibitor der Bilirubin-Albuminbindung vorliegen. Seine Wirkung im Reagensglas ist bei $1 \cdot 10^{-3}$ m stark, bei $1 \cdot 10^{-4}$ m immer noch deutlich und die bei der üblichen Dosierung (30—50 mg/kg) erreichte Plasmakonzentration beträgt rund 60 γ/cm^3 = $1 \cdot 10^{-4}$ m, liegt also im Konzentrationsbereich jener Inhibitoren, deren Wirkung in vivo gesichert ist.

Untersuchungen über den Typus der Hemmung

Wenn ein physiologischer Prozeß, hier der Bilirubintransport mittels Albumin, durch eine chemische Verbindung, in unserem Falle durch Medikamente, gestört wird, ist es von Interesse, etwas Näheres über den Mechanismus der Hemmung zu erfahren. Dieser kann einmal dadurch zustande kommen, daß Bilirubin und Hemmstoff um die gleiche Bindungsstelle am Albumin konkurrieren, wofür in Analogie zur Enzymkinetik der Begriff „kompetitive Hemmung" gebraucht wird. Andererseits ist auch eine „nichtkompetitive Hemmung" denkbar, bei der sich

der Inhibitor so an das Albumin anlagert, daß ein Teil der Bindungsstellen außer Funktion gesetzt wird. Bei diesem Hemmungstyp würde bei ansteigender Bilirubinkonzentration im Plasma immer der gleiche Prozentsatz des Farbstoffes ins Gewebe abgedrängt, z. B. bei einer Hemmung von 10% gingen aus 100 ml Plasma bei einer Bilirubinkonzentration von

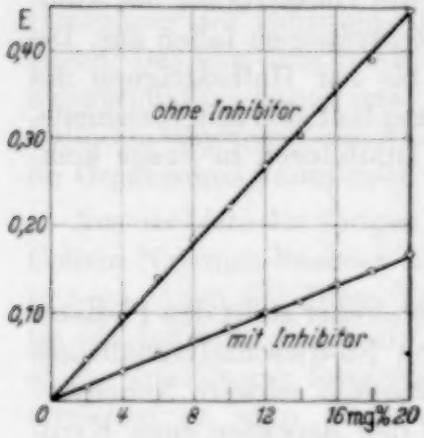


Abb. 2

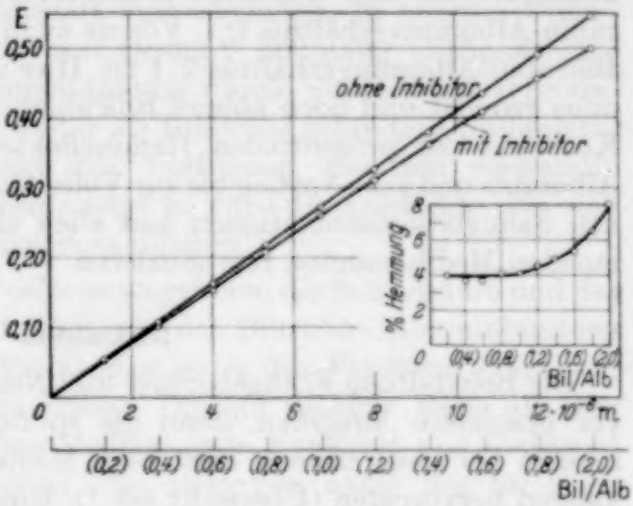


Abb. 3

Abb. 2. Chloroformverteilungstest: Variation der Bilirubinkonzentration in der Chloroformphase. Das Verhalten des Farbstoffübertritts in die Albuminphase (konstante Endkonzentration $9 \cdot 10^{-6}$ m) ohne und mit $1 \cdot 10^{-4}$ m Na-Salicylat läßt eine nichtkompetitive Hemmung vermuten, da der prozentuale Hemmeffekt für jede Bilirubinkonzentration der gleiche bleibt. Ordinate: Extinktionsanstieg der Albuminphase bei 436 mμ nach dem Ausschütteln mit Bilirubin-Chloroform. Abszisse: Bilirubinkonzentrationen in der Chloroformphase vor dem Ausschütteln

Abb. 3. Spektrophotometrischer Test: Variation der Bilirubinkonzentration bis zur Vollsättigung des Albumins (konstante Endkonzentration $6{,}7 \cdot 10^{-6}$ m). Das Verhalten der Inhibitorkurve ($1 \cdot 10^{-3}$ m Na-Salicylat) zeigt nur bis zu einem Bilirubin-Albuminverhältnis 1 : 1 einen konstanten prozentualen Hemmeffekt (vgl. den Einsatz im Diagramm). Bei weiterer Sättigung bis zu einem Verhältnis 2 : 1 (Vollsättigung) nimmt der prozentuale Hemmeffekt kontinuierlich zu. Ordinate: Extinktion der Ansätze bei 460 mμ. Abszisse: Endkonzentration des Bilirubins, in Klammern das Bilirubin-Albuminverhältnis

2 mg-% 0,2 mg ins Gewebe über, bei einer Konzentration von 20 mg-% bereits 2,0 mg. Beim Vorliegen einer „kompetitiven Hemmung" nimmt dagegen der prozentuale Hemmeffekt mit steigender Bilirubinkonzentration ab und die Auswirkung bezüglich der Kernschädigung wäre nicht so fatal.

Die Bestimmung des Hemmungstyps erfolgt, indem man den Einfluß einer konstanten Inhibitorkonzentration auf die Bilirubin-Albuminbindung bei Variation der Bilirubinkonzentration gegenüber einer konstanten Albuminkonzentration untersucht. Das Ergebnis dieser Experimente mit Salicylsäure ist für den Chloroformverteilungstest in Abb. 2 und für die spektrophotometrische Methode in Abb. 3 wiedergegeben. Im Chloroformverteilungstest zeigt sich bei allen Bilirubinkonzentrationen der gleiche prozentuale Hemmeffekt (lediglich die Steigung der Kurve wird durch Zusatz des Inhibitors vermindert). Man muß sich jedoch vor Augen

halten, daß in diesem System die Sättigung des Albumins mit Bilirubin nur gering ist. Im spektrophotometrischen Test dagegen läßt sich der ganze Bereich von niedrigen Sättigungswerten bis zur Vollsättigung des Albumins verfolgen. Hierbei ergibt sich (vgl. den Verlauf der Inhibitorkurve und speziell den Einsatz in Abb. 3) bei ansteigender Bilirubinkonzentration eine konstante prozentuale Hemmung nur bis zum Bilirubin-Albuminverhältnis 1:1. Von da an nimmt der Hemmeffekt bis zum Bilirubin-Albuminverhältnis 2:1 zu. Hier ist die Vollsättigung des Albumins erreicht und noch höhere Bilirubinkonzentrationen fallen aus. Die Konstanz des prozentualen Hemmeffektes bis zur Halbsättigung des Albumins und sein Anstieg bis zur Vollsättigung läßt sich mit verschiedenen Salicylatkonzentrationen und allen als Inhibitoren in Frage kommenden Medikamenten reproduzieren.

Diskussion

Die Behandlung Frühgeborener und Neugeborener stellt den Pädiater vor besondere Aufgaben, denn die speziellen Stoffwechselverhältnisse können bei sonst nahezu harmlosen Medikamenten schwere Nebenwirkungen hervorrufen (Übersicht bei [9]). Unter den Aspekten einer Kernikterusprophylaxe muß man die verwendeten Therapeutica prüfen auf 1. eine Beeinflussung der Glucuronidkonjugation des Bilirubins, 2. eine Beeinflussung des Bilirubintransportes im Serum und 3. eine Beeinflussung der Bilirubinwirkung auf die Atmungskettenphosphorylierung (Übersicht bei [10]). Hinsichtlich des 2. Punktes, also des Bilirubintransportsystems, ergibt sich auf Grund der Literatur und den in dieser Arbeit mitgeteilten Untersuchungen folgendes Bild.

Das unkonjugierte Bilirubin benutzt als „Vehikel" im Plasma keinen spezifischen Träger, sondern die allgemeine Transportfunktion des Albumins. Bei einem unspezifischen Transportsystem wie diesem sind naturgemäß Störungen durch Medikamente leicht möglich. Ihr Nachweis im Experiment hängt von der Empfindlichkeit des verwendeten Untersuchungssystems ab. So zeigt in unseren Versuchen der hochempfindliche Chloroformverteilungstest einen Einfluß fast aller untersuchten Medikamente auf die Bilirubin-Albuminbindung an, während im spektrophotometrischen Test nur die stärksten Inhibitoren noch eine Wirkung entfalten. Man muß sich hierbei vor Augen halten, daß im spektrophotometrischen Test ein Acceptor für das vom Albumin abgedrängte, nahezu wasserunlösliche Bilirubin fehlt, der im Verteilungstest im Chloroform gegeben ist und als den wir in vivo ja das intracelluläre Eiweiß betrachten. Vom Experiment auf die Bedingungen in vivo rückschließend möchten wir darum annehmen, daß der Chloroformverteilungstest die tatsächlichen Verhältnisse stark übersteigert, der spektrophotometrische Test dieselben etwas zu schwach wiedergibt.

Von den untersuchten *Antibiotica* ist unter diesen Gesichtspunkten ausschließlich das Novobiocin in die Gruppe der Inhibitoren einzureihen.

Bei den heute als die „klassischen" bezeichneten *Sulfonamiden*, die uns zur Untersuchung zur Verfügung standen, dürften Sulfisoxazol (Gantrisin) und Sulfaäthylthiodiazol (Globucid) sicherlich als Inhibitoren wirksam sein, Sulfathiazol (Cibazol) wahrscheinlich. In unseren Untersuchungen ließ sich somit die von ODELL[12] erstmalig nachgewiesene Hemmung der Bilirubin-Albuminbindung durch Sulfisoxazol reproduzieren. Das von diesem Autor weiter als Inhibitor gefundene Sulfamethoxypyrimidin stand uns nicht zur Verfügung, das ihm verwandte Sulfadimethylpyrimidin (Elkosin) zeigt in vitro Hemmeffekte, die sich im Organismus kaum noch auswirken dürften.

Aus der Liste der *übrigen Medikamente* gehören die Salicylsäure und das Coffein-Natrium-Benzoat zu Inhibitoren der Bilirubin-Albuminbindung in vivo. Auch bei diesen beiden Stoffen ist es das Verdienst ODELLS[12], sie als Inhibitoren erkannt zu haben. Die auf molarer Basis als sehr starke Inhibitoren festgestellten Medikamente Synkavit und Cedilanid erreichen in vivo Plasmaspiegel, die sicherlich unter den für einen Hemmeffekt erforderlichen Konzentrationen liegen.

Es wurde in der Einleitung erwähnt, daß bei Vollsättigung 1 Mol Albumin 2 Mole Bilirubin aufnehmen kann. Dabei wird in Analogie zum Verhalten anderer organischer Anionen angenommen[12], daß die Bindung des ersten Mols Bilirubin fester erfolgt als die des zweiten, mitnichten die erste Dissoziationskonstante kleiner ist als die zweite. Diese Tatsache erscheint uns im Zusammenhang mit den Ergebnissen der Versuche über die Natur des Hemmungstyps erwähnenswert. Denn sie zeigen, daß der Hemmungskoeffizient (prozentuale Hemmeffekt) bis zur Sättigung jedes Albuminmoleküls mit 1 Bilirubinmolekül konstant ist und von da an bis zur Sättigung mit dem zweiten Bilirubinmolekül ansteigt. Dieses Verhalten ist mit der Vorstellung, daß Bilirubin und Hemmstoff um die gleiche Haftgruppe konkurrieren[12], d. h. mit einer „kompetitiven Hemmung" nicht in Einklang zu bringen. Formal handelt es sich vielmehr um eine „nichtkompetitive Hemmung", der sich eine „Substratüberschußhemmung" superponiert. Es drängt sich natürlich die Frage auf, ob hier Gesetzmäßigkeiten vorgetäuscht werden, die aus dem Untersuchungssystem als solchem resultieren müssen. Damit ergibt sich die Aufgabe, die Natur des Hemmungstyps mit anderer Methodik weiterzuprüfen.

Zusammenfassung

In neuerer Zeit setzt sich immer mehr die Erkenntnis durch, daß die besonderen Verhältnisse des Stoffwechsels Neugeborener und insbesondere Frühgeborener Anlaß zu Nebenwirkungen bei der Verabreichung von

Medikamenten geben können. Es wird für den Pädiater erforderlich werden, eine „Cavete-Liste" aufzustellen, in der die in Frage kommenden Verbindungen zusammengetragen sind. Im Hinblick auf den Bilirubinstoffwechsel wären in diese „Cavete-Liste" u. a. jene Präparate aufzunehmen, die eine Bilirubintransportstörung mit trügerischer Erniedrigung des Serumbilirubins und vermehrtem Übertritt ins Gewebe hervorrufen, wodurch ein Kernikterus bereits bei niedrigerem als dem „kritischen Bilirubinspiegel" auftreten kann. Auf Grund der Ergebnisse in der Literatur und der eigenen Untersuchungen handelt es sich um folgende Medikamente: Sulfonamide: Sulfisoxazol, Sulfathiazol, Sulfaäthylthiodiazol, Sulfamethoxypyrimidin. Antibiotica: Novobiocin. Weitere: Salicylsäure, Coffein-Natrium-Benzoat.

Literatur

[1] Abelson, N. M., and T. R. Boggs jr.: Pediatrics **17**, 452 (1956).
[2] Bennhold, H.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **42**, 273 (1932).
[3] — Klin. Wschr. **38**, 345 (1960).
[4] Bowman, J. M., G. Rapmund and R. C. Harris: Amer. J. Dis. Child. **93**, 75 (1957).
[5] Claireaux, A. E.: Brit. med. J. **1960**, 1528.
[6] Dancis, J.: Pediatrics **24**, 980 (1959).
[7] — W. L. Money, G. P. Condon and M. Levitz: J. clin. Invest. **37**, 1373 (1958).
[8] Harris, R. C., J. F. Lucey and J. R. McLean: Pediatrics **21**, 875 (1958).
[9] Kaufmann, H. J.: Dtsch. med. Wschr. **85**, 1090 (1960).
[10] König, H.: Ärztl. Forsch. **14**, 379 (1960).
[11] Martin, N. H.: J. Amer. chem. Soc. **71**, 1230 (1949).
[12] Odell, G. B.: Amer. J. Dis. Child. **96**, 535 (1958). — J. clin. Invest. **38**, 823 (1959). — J. Pediat. **55**, 268 (1959).
[13] Schellong, G.: Mschr. Kinderheilk. **108**, 128 (1960).
[14] Silverman, W., D. Andersen, W. Blanc and D. Crozier: Pediatrics **18**, 614 (1956).
[15] Tuttle, A. H.: Amer. J. Dis. Child. **89**, 544 (1955).

Dr. Hartlieb König, Universitäts-Kinderklinik, Gießen, Klinikstraße 28

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 397—405 (1961)

Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. K. KLINKE)

Untersuchungen über die Existenz des Antithrombins IV im menschlichen Plasma

Von

HERBERT BRÜSTER und ANNEMARIE MINGERS

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 24. Januar 1961)

Bereits MORAWITZ[12] hat festgestellt, daß im Plasma eine antithrombische Wirkung vorliegen müsse. Er fand damals ein Antithrombin, das Thrombin in Metathrombin überführt. Neuere Untersuchungen haben jedoch ergeben, daß mehrere Antithrombine existieren. Das Morawitzsche Antithrombin bezeichnet man heute als AT III (SEEGERS). Dieses wird zum Teil als einheitliche Substanz angesehen (JÜRGENS[5, 7]), während andere einen Unterschied zwischen Plasma- und Serum AT III annehmen. Zum besseren Verständnis folgt eine kurze Darstellung der bisher bekannten Antithrombine in der Seegerschen Einteilung.

Unter *Antithrombin I* wird der Vorgang verstanden, daß das Fibrinogen bei der Umwandlung in Fibrin Thrombin durch Adsorption inaktiviert. Die adsorbierte Menge hängt von der Konzentration des Fibrinogens und der des Thrombins ab. (Nach MARBET u. WINTERSTEIN[11] fixiert 1 mg Fibrin 2 NIH Thrombin. Die adsorbierte Menge wird in Abhängigkeit von einem Co-Faktor durch Heparin vermehrt. Werden zum Beispiel zu 0,9 ml Rinderplasma 4100 E Thrombin zugesetzt, so verschwinden 1500 E sofort durch Adsorption an Fibrin, weitere 900 E verschwinden allmählich während der Inkubation. Wird außerdem Heparin zugesetzt, so erhöht sich die sofort verschwindende Menge auf 2100 E, während später nur allmählich 800 E inaktiviert werden. Das adsorbierte Thrombin kann durch Fibrinolyse wieder frei gemacht werden.)

Antithrombin II ist ein Plasma-Co-Faktor und wird auch als Thrombininhibitor bezeichnet; ohne ihn entfaltet das Heparin keine gerinnungshemmende Wirkung. Er reagiert bereits zu Beginn der Gerinnung und zerstört das Thrombin nicht.

Unter *Antithrombin III* wird von SEEGERS eine im Plasma enthaltene Substanz verstanden, die Thrombin ohne Mitwirkung von Heparin inaktiviert, indem es Thrombin in Metathrombin überführt. Wegen seiner langsamer einsetzenden Wirkung wird es auch als Progressiv-Antithrombin bezeichnet; es wirkt erst nach beendeter Fibringerinnung[13]. Durch Ausschütteln des Plasmas mit Äther kann das AT III unwirksam gemacht werden (SEEGERS[15]).

Wie eigene Untersuchungen zeigen, reicht aber eine einmalige Extraktion nicht aus, da sich danach immer noch eine AT III-Aktivität nachweisen läßt. (Nach Marbet u. Winterstein[11] inaktiviert das in 1 ml Rinderplasma enthaltene AT III in 10 min etwa 3000 NIH Thrombin.)

Die Aktivität des AT III ist um so geringer, je weniger Thrombin vorhanden ist. Schließlich stellt sich ein etwa lineares Gleichgewicht ein, bei dem nur eine geringe Menge des Thrombins verbraucht wird. Das verbleibende Thrombin ist dann lange Zeit stabil. Defibriniertes Plasma ist in dieser Beziehung wirksamer als Serum. Des weiteren besteht eine deutliche Temperaturabhängigkeit. Sowohl Blut als auch Plasma und Serum von Mensch und Rind behalten bei —20°C ihre AT III-Aktivität etwa 4 Wochen. Nach 8 Wochen zeigt sich bereits eine deutliche Abnahme, nach 15 Wochen ist im Serum kein AT III mehr nachweisbar, im Blut und Plasma sind es noch Spuren. Die Lebensdauer des AT III im Neugeborenen-Säuglingsplasma ist nach eigenen Untersuchungen wesentlich kürzer; nach etwa 4 Wochen ist bei Lagerung von Neugeborenenplasma bei —20°C eine AT III-Aktivität nicht mehr vorhanden.

Als *Antithrombin IV* beschreibt nun Seegers eine Thrombinhemmung, die trotz Inaktivierung der bisher bekannten 3 Faktoren zur Wirkung gelangt und durch Ätherausschüttelung nicht zu beeinflussen ist. Die Wirkung des AT IV ist am besten im defibrinierten, ätherbehandelten Plasma nachzuweisen. Mischt man defibriniertes, ätherbehandeltes Plasma mit einer Thrombinlösung, so ist eine Inaktivierung von Thrombin nicht mehr feststellbar (Seegers[15]). Das AT III ist also völlig zerstört. Trotzdem verbleiben in dem so behandelten Plasma noch gewisse gerinnungshemmende Kräfte. Das läßt sich zeigen, wenn man in einem defibrinierten Plasma Thrombin aus Prothrombin durch Zusatz von Ca-Ionen und Thromboplastin entstehen läßt. Dieses neu gebildete Thrombin ist nach 10—15 min wieder verschwunden; daraus kann auf einen zusätzlichen gerinnungshemmenden Faktor geschlossen werden. Auch im Serum ist dies möglich; allerdings ist Voraussetzung, daß gereinigtes Prothrombin zugesetzt wird, das durch Thromboplastin zu Thrombin umgesetzt wird. Damit ist wahrscheinlich das AT IV nur wirksam, wenn sich Thrombin frisch bildet. Entfernt man das Prothrombin des defibrinierten, ätherbehandelten Plasmas durch $BaCO_3$, so dauert es beim Zusetzen von gereinigtem Prothrombin zwar sehr viel länger, bis alles Prothrombin zu Thrombin umgewandelt ist, das Vermögen, das aus Prothrombin entstandene Thrombin zu zerstören, wird aber dadurch nicht völlig zum Verschwinden gebracht[17], sondern es tritt nur eine Verzögerung ein.

Ein weiteres *Antithrombin V* ist von Loeliger u. Hess[10] nur bei chronischen, rheumatischen Erkrankungen nachgewiesen worden.

Die *Methode* zur Bestimmung des AT IV wurde auf dem von Seegers angegebenen Thrombintitertest aufgebaut.

Das Prinzip ist folgendes:

Durch Ätherextraktionen zerstört man im defibrinierten Plasma die AT III-Aktivität. Gibt man nun Thromboplastin und Ca-Ionen hinzu, so wird das vorhandene Prothrombin in Thrombin umgewandelt, gleichzeitig entsteht AT IV.

Wenn man auf AT IV-Aktivität prüfen will, testet man die jeweils wirksame Menge Thrombin an einer genau festgelegten, standardisierten Fibrinogenmenge. Dies geschieht, indem man in kurzen Zeitabständen eine konstante Menge des in der Vorgerinnung begriffenen Reaktionsgemisches (ausgeäthertes Plasma, Ca-Ionen, Thromboplastin) zu einer gemessenen Fibrinogenmenge bringt. Anfänglich nehmen die Gerinnungszeiten schnell ab, parallel zur Thrombinbildung aus Prothrombin, anschließend, je nach Stärke der AT-Aktivität, wieder zu. Hiermit wird also die AT IV-Aktivität nicht an einer konstanten Thrombinmenge geprüft, sondern man mißt die Verlängerung der Gerinnungszeit jedes entnommenen Ansatzes. Praktisch geht man folgendermaßen vor: Citratblut (1:10) wird 10 min bei 3000 U/min zentrifugiert. Vom überstehenden Plasma werden 0,5 ml mit 0,4 ml physiologischer NaCl-Lösung und 0,1 ml Thrombinlösung (etwa 100 E/ml) gemischt. Das entstehende Fibringerinnsel wird nach 10 min mit einer Platinöse entfernt. Anschließend schüttelt man das damit zum größten Teil defibrinierte Plasma 5 min lang im Schütteltrichter mit dem doppelten Volumen Äther aus, läßt 2 min absetzen und trennt dann vorsichtig das Plasma vom überstehenden Äther. Jetzt werden 0,5 ml davon mit 0,25 ml NaCl-Lösung, 0,5 ml Rinderlungenthromboplastin, 0,25 ml m/40 $CaCl_2$-Lösung in einem silikonierten Glasröhrchen gemischt und in ein Wasserbad von 28°C gestellt. Diese Temperatur ist wichtig; wird sie erhöht, so läuft die Reaktion nicht an! In kurzen Zeitabschnitten werden nun von diesem Reaktionsgemisch je 0,1 ml in ein auf 37°C vorgewärmtes Glasröhrchen mit 0,4 ml standardisierter Fibrinogenlösung (hergestellt aus dem käuflichen Präparat der Behring-Werke) pipettiert und die Gerinnungszeit bestimmt.

Ergebnisse

Zunächst war festzustellen, ob überhaupt im Plasma vom Menschen eine AT IV-Wirksamkeit vorhanden ist. Zu diesem Zweck wurden 10 Plasmen nach der oben angegebenen Methode aufbereitet und zur Reaktion gebracht.

Tabelle 1
Zunahme der Gerinnungszeiten mit der Inkubationszeit des Gemisches

Inkubationszeit in min	Gerinnungszeit in Sek.
1	4
4	10
5	12
12	25
25	90

Tabelle 1 zeigt in Mittelwerten die Zunahme der Gerinnungszeiten in Abhängigkeit von der Inkubationszeit des Gemisches. Eine AT IV-Aktivität in dem von SEEGERS beschriebenen Sinne ist also deutlich.

Zu klären war ferner die Frage, wie sich Konzentrationsunterschiede des Fibrinogenansatzes auswirken. Einen Auszug der Ergebnisse gibt Tabelle 2 wieder.

Offensichtlich läuft die Gerinnung bei einer Konzentration von 0,5 ml Fibrinogen bedeutend langsamer ab. Bei geringerem Fibrinogenansatz waren aber die Werte besser reproduzierbar. Weiter war die Frage zu

klären, ob im menschlichen Plasma durch einmaliges Ausäthern die gesamte AT III-Aktivität zerstört wird. Deshalb wurden im Folgenden 9 Plasmen nach der oben beschriebenen Weise 1- bzw. 3mal ausgeäthert und zur Gerinnung gebracht. Aus den Mittelwerten der Tabelle 3 geht hervor, daß bei nur einmaligem Ausäthern eine bedeutend stärkere Gerinnungswirkung nachweisbar ist als in 3mal ausgeäthertem Plasma.

Immer noch sind also Reste von AT III nach einmaligem Ausäthern vorhanden.

Tabelle 2.
Abhängigkeit der Gerinnungszeit von der Konzentration des Fibrinogenansatzes

Inkubationszeit in min	Gerinnungszeit in Sek.	
	0,1 ml Fibrinogen	0,5 ml Fibrinogen
1	20,0	—
2	—	25,3
3	8,0	—
4	—	19,2
5	9,0	—
6	—	27,3
10	13,0	—
16	—	51,2
20	41,1	69,5
22	—	79,2
25	60,8	157,0
30	111,8	—

Tabelle 3. *Abhängigkeit der Gerinnungszeit vom Ausäthern*

Inkubationszeit in min	Gerinnungszeit in Sek.	
	1mal ausgeäthert	3mal ausgeäthert
5	6,5	5,0
10	17,2	15,1
15	33,7	29,9
20	45,3	39,6
25	89,6	62,3

Schwierigkeiten bereitete die restlose Entfernung des Äthers aus dem Reaktionsgemisch, da auch geringste Ätherrückstände die Gerinnungszeiten wesentlich verlängern. 3 Wege wurden zur Entfernung des Äthers versucht:

1. Verdampfen des Äthers mittels Wasserstrahlpumpe im Vakuum.
2. Verdampfen des Äthers bei Raumtemperatur.
3. Verdampfen des Äthers im Wasserbad bei 37,5°C.

Bei Methode 1 wurde ein zu starker Volumverlust festgestellt, da gleichzeitig Wasser mitverdampft wurde. Bei Raumtemperatur dauerte es zu lange, bis der Äther restlos verdampft war. Als beste Methode erwies es sich, den Äther im Wasserbad von 37,5°C abzudampfen; bei dieser Temperatur büßt das Plasma nicht an Aktivität ein. Nachzuweisen war ferner, ob bei der komplizierten Aufbereitung des Plasmas die labilen Aktivatoren der Gerinnung eine Einbuße ihrer Aktivität erlitten hätten. Um das auszuschließen, wurden Faktor V und der etwas stabilere Faktor VII in mehreren Versuchsserien dem Reaktionsgemisch (s. o.) zugesetzt, nachdem das Plasma defibriniert und ausgeäthert war. Den Kontrollen wurde die entsprechende Menge NaCl zugesetzt. Dabei wurden folgende Ergebnisse erzielt:

a) Reaktionsgemisch ohne Faktorenzusatz (Kontrolle):

0,5 ml Thromboplastin,
0,3 ml NaCl,
0,25 ml m/40 $CaCl_2$-Lösung · 2 H_2O,
0,4 ml defibriniertes, ätherbehandeltes Plasma.

Inkubationszeit in Min.	Gerinnungszeit in Sek.
3	22,1
5	29,0
10	60,0
15	120,3

b) Reaktionsgemisch mit Zusatz von Faktor V:

0,5 ml Thromboplastin,
0,2 ml NaCl,
0,1 ml Faktor V-Lösung,
0,25 ml m/40 $CaCl_2$,
0,4 ml defibriniertes, ätherbehandeltes Plasma.

Inkubationszeit in Min.	Gerinnungszeit in Sek.
3	4,4
5	6,0
10	7,7
15	8,5
20	11,3

c) Reaktionsgemisch mit Zusatz von Faktor VII:

0,5 ml Thromboplastin,
0,2 ml NaCl,
0,1 ml Faktor VII-Lösung,
0,25 ml m/40 $CaCl_2$,
0,4 ml defibriniertes, ätherbehandeltes Plasma.

Inkubationszeit in Min.	Gerinnungszeit in Sek.
3	7,4
5	8,0
10	13,4
15	17,3
20	22,1

d) Reaktionsgemisch mit Zusatz von Faktor V und Faktor VII:

0,5 ml Thromboplastin,
0,1 ml NaCl,
0,1 ml Faktor V-Lösung,
0,1 ml Faktor VII-Lösung,
0,25 ml m/40 $CaCl_2$,
0,4 ml defibriniertes, ätherbehandeltes Plasma.

Inkubationszeit in Min.	Gerinnungszeit in Sek.
3	3,4
5	4,2
10	5,7
15	8,55
20	11,7

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß ohne Zusatz von Faktor V und Faktor VII die Gerinnung sehr langsam abläuft; ferner sind die Ergebnisse weniger gut reproduzierbar. Die Hauptwirkung kommt zweifelsohne dem Zusatz von Faktor V zu, aber auch die Gegenwart von Faktor VII ist nicht bedeutungslos. Deshalb wurden in den folgenden Untersuchungen stets beide Faktoren zugesetzt. SEEGERS vertritt die Ansicht, daß Proconvertin möglicherweise ein Inhibitor der AT-Wirkung ist. Die Gerinnungszeiten sind in der Tat durch den Zusatz von Faktor V und VII wesentlich verkürzt. Ob damit bewiesen ist, daß die AT-Aktivität gehemmt wird oder ob nicht die Thrombinbildung begünstigt wird, ist kaum zu entscheiden. Die Tatsache, daß die Versuchsergebnisse nach

Zusatz der Faktoren besser zu reproduzieren sind, läßt aber annehmen, daß eher die Thrombinbildung gefördert wird und nicht so sehr der Thrombinabbau gebremst ist.

Nach diesen Ergebnissen ist sicher, daß durch die Ätherbehandlung des Plasmas sehr viel antithrombisch wirkende Substanz zerstört wird. Eine restliche antithrombische Wirkung bleibt aber erhalten. Die Frage ist, ob es sich bei der erfaßten Substanz um nicht zerstörtes AT III handelt.

Tabelle 4
Gerinnungszeit nach Zusatz einer $Al(OH)_3$-Suspension

Inkubationszeit in Min.	Gerinnungszeit in Sek.	
	a) Plasma	b) Blindwert
5	11,3	11,7
10	11,4	12,0
15	11,5	11,9
20	11,5	11,5

Nach der Angabe verschiedener Autoren soll AT III durch $Al(OH)_3$-Behandlung inaktiviert werden.

Zur Entscheidung wurde ein 3mal ausgeäthertes Plasma mit Thrombin defibriniert und mit dem gleichen Volumen einer konzentrierten $Al(OH)_3$-Suspension versetzt, 5 min im Schütteltrichter geschüttelt und 10 min bei 3000/U zentrifugiert. Das abzentrifugierte Plasma wurde nun mit der oben angegebenen Methode auf seinen Gehalt an AT III und AT IV untersucht. Gleichzeitig lief eine Kontrolle mit Kochsalzlösung.

Die Ergebnisse zeigen eindeutig, daß durch die $Al(OH)_3$-Suspension kein AT III mehr entfernt wird. Es ist also durch das 3malige Ausäthern AT III restlos entfernt.

Geprüft werden mußte ferner, wie weit eine AT IV-Aktivität im $Al(OH)_3$-Adsorptivplasma nachzuweisen war.

Natives Plasma wurde deshalb der $Al(OH)_3$-Behandlung unterzogen und erst dann 3mal ausgeäthert.

Das Reaktionsgemisch bestand dann aus

0,5 ml Thromboplastin,
0,1 ml NaCl,
0,1 ml Faktor VII-Lösung,
0,1 ml Faktor V-Lösung,
0,25 ml m/40 $CaCl_2$,
0,4 ml defibriniertes, ausgeäthertes, mit $Al(OH)_3$-adsorbiertes Plasma.

Inkubationszeit in Min.	Gerinnungszeit in Sek.
1	8
3	21
5	24
10	29

Bei der Zugabe von 0,1 ml des Reaktionsgemisches zu 0,1 ml Fibrinogenlösung kam jedoch überhaupt keine Gerinnung mehr zustande, da u. a. ein Teil des Prothrombinkomplexes durch die $Al(OH)_3$-Behandlung adsorbiert wird. Um das auszugleichen, wurde das Gemisch 1 Std über Glaswolle aktiviert und erneut auf AT IV-Wirkung untersucht.

Danach wird noch eine AT IV-Wirkung nachweisbar. Bei der klinischen Auswertung der Ergebnisse, die in einer folgenden Arbeit veröffentlicht werden sollen, wurde die folgende Methode angewandt:

0,5 ml Citratplasma (1 : 10) werden mit 0,4 ml NaCl-Lösung und 0,1 ml Thrombinlösung versetzt. Nach 10 min wird das entstandene Fibringerinnsel mit einer Platinöse entfernt. Das so defibrinierte Plasma wird in einem kleinen silikonierten Schütteltrichter von 20 ml Inhalt 3mal hintereinander mit je 2 ml Äther 3 min lang intensiv geschüttelt. Nach einer Wartezeit von 2 min wird das Plasma jeweils vom überstehenden Äther getrennt und zum Schluß in ein silikoniertes Röhrchen gebracht, das in ein Wasserbad von 37°C gestellt wird und dort zum Verdampfen des

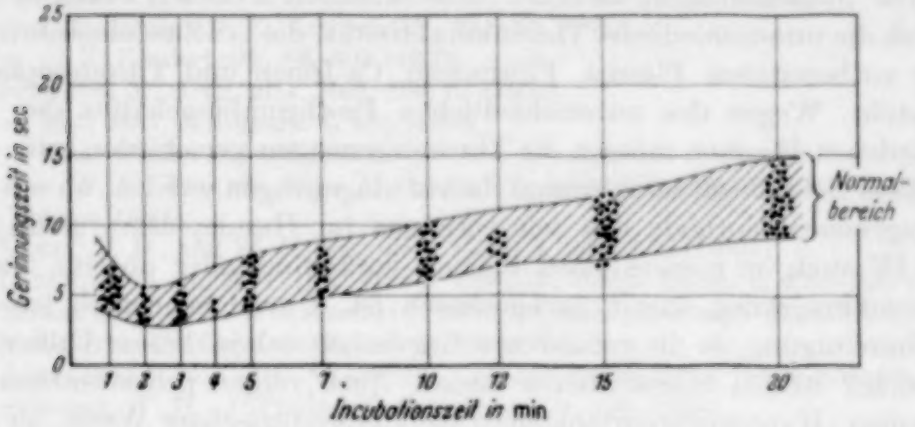


Abb. 1

Äthers 20 min lang verbleibt. Hiernach wird in einem silikonierten Glasröhrchen ein Reaktionsgemisch hergestellt aus

0,5 ml Thromboplastin,
0,25 ml m/40 $CaCl_2$-Lösung,
0,1 ml NaCl,
0,1 ml Faktor V-Lösung,
0,1 ml Faktor VII-Lösung,
0,4 ml vorbehandeltes Plasma.

Sofort nach Zugabe des Plasmas wird das Röhrchen mit dem Reaktionsgemisch in ein Wasserbad von 28°C verbracht. Nach 1, 3, 5, 10, 15, 20 min werden jeweils 0,1 ml des Reaktionsansatzes in ein im Wasserbad von 37°C vorgewärmtes Glasröhrchen pipettiert, in dem sich 0,1 ml Fibrinogenlösung (0,6 E) befinden und mit der Stoppuhr die Gerinnungszeit bestimmt.

Abb. 1, die aus 24 verschiedenen Plasmen ermittelt wurde, zeigt dabei folgendes Bild: Die Gerinnung setzt bei Normalplasmen in der 1. min nach etwa 5 sec ein, fällt dann bis zur 3. min auf 3 sec im Mittel ab und steigt in der 5. min wieder auf 6 sec an, in der 10. min auf etwa 8 sec, in der 15. min auf etwa 10 sec und in der 20. min auf etwa 12 sec. Die *individuelle Schwankungsbreite* liegt bei Normalplasmen beim 20 min-Wert bei 12 $\pm$ 3 sec. Die *methodische Schwankungsbreite* liegt beim Vergleich mehrerer Ansätze beim 20 min-Wert bei 12 $\pm$ 0,5 sec.

Daß die Gerinnungszeit nach einer Inkubationszeit von 3 min niedriger liegt als nach der 1. min, hängt damit zusammen, daß zunächst allein die Reaktion Prothrombin/Thrombin abläuft. Dadurch verkürzt sich die Gerinnungszeit. Erst nach der 3. min setzt dann die AT-Wirkung ein und die Gerinnungszeiten verlängern sich. Vermutlich fällt

in den ersten Minuten die Gerinnungszeit steil ab; dies ist aber aus technischen Gründen nicht zu erfassen. Weiter ist aus der Kurve deutlich die Progression der AT-Wirkung abzulesen; d. h., je länger die Inkubation dauert, um so langsamer vollzieht sich die Gerinnung, und zwar proportional der AT-Wirkung. Je stärker die AT IV-Wirkung ist, um so steiler wird der Anstieg der Gerinnungszeit.

Die Schwankungen zwischen den einzelnen Plasmen erklären sich durch die unterschiedliche Thrombinaktivität, die bei Zusammenbringen von aufbereitetem Plasma, Fibrinogen, Ca-Ionen und Thromboplastin entsteht. Wegen des unterschiedlichen Prothrombingehaltes der verschiedenen Plasmen müssen die Thrombinmengen verschieden sein.

Zum Schluß soll noch einmal darauf eingegangen werden, ob mit der angegebenen Mothode das von SEEGERS im Hundeplasma gefundene AT IV auch im menschlichen Plasma vorkommt oder ob eine andere Thrombinwirkung damit nachgewiesen ist. Unwahrscheinlich ist eine Verunreinigung, da die gefundenen Ergebnisse sich in diesem Falle nicht so sicher hätten reproduzieren lassen. Auch zeigen prothrombinarme Plasmen (Hypoprothrombinämien) stets reproduzierbare Werte, so daß sich auch hier ausreichende Mengen von Antithrombin bilden müssen.

Auf AT I und AT II kann der vorliegende Effekt nicht zurückgeführt werden, da beide im defibrinierten Plasma nicht mehr vorhanden sind. Außerdem spricht die Progression der Wirkung eindeutig dagegen.

Schwieriger wird die Abgrenzung gegen AT III, da nach Ätherextraktion stets noch Spuren einer AT III-Wirkung nachgewiesen werden konnten. Man könnte das vorsichtig dahin deuten, daß die gesamte AT III-Aktivität in 2 Anteile zerfällt: in einen Hauptanteil, in dem AT III durch Äther zerstört wird, und eine Restaktivität des AT III, die unbeeinflußt bleibt. Es wäre dann nur eine Frage der Definition, ob man diesen Anteil als ätherresistentes AT III bezeichnet oder ob man ihn als neues Antithrombin ansieht. Letzteres muß man annehmen, zumal das hier bestimmte AT IV sich im Säuglingsalter nach eigenen Untersuchungen anders zu verhalten scheint als das AT III. Während das AT III post partum abfällt, ist das AT IV zur gleichen Zeit erhöht. Außerdem hat die Adsorption an $Al(OH)_3$ gezeigt, daß das gesamte AT III zu inaktivieren ist und trotzdem noch eine AT-Wirkung erhalten bleibt.

Zusammenfassung

In mehreren Untersuchungsserien wird im menschlichen Plasma erstmalig eine reproduzierbare Antithrombinaktivität dargestellt, die wahrscheinlich mit dem von SEEGERS im Hundeplasma gefundenen AT IV identisch ist. Da gereinigtes Thrombin nach SEEGERS nicht zur Verfügung stand, wurde eine Versuchsanordnung getroffen, mit der das körpereigene Prothrombin aktiviert wurde und das so entstehende

Thrombin zur weiteren Bestimmung verwendet. Entwicklung und Durchführung der Methode werden im einzelnen besprochen. Die Aktivierung des AT IV ist an die Prothrombinentstehung gebunden.

Literatur

[1] Astrup, T.: Acta haemat. (Basel) **7**, 271 (1952).
[2] Brüster, H., u. A. Mingers: Noch unveröffentlichte Mitteilung.
[3] — u. E. Reimold: Z. Kinderheilk. **83**, 295 (1960).
[4] — — Z. Kinderheilk. **82**, 503 (1959).
[5] Jürgens, J.: Arch. klin. Med. **200**, 67 (1952).
[6] — Mat. Med. Nordmark **8**, 435 (1956).
[7] — Klin. Wschr. **35**, 303 (1957).
[8] — u. F. K. Beller: Klin. Methoden der Blutgerinnungsanalysen. Stuttgart: Thieme 1959.
[9] Klein, P. D., and W. H. Seegers: Blood **5**, 742—752 (1950).
[10] Loeliger, A., u. J. F. Ph. Hess: Thromb. Diath. haem. **1**, 499—525 (1957).
[11] Marbet, A., et A. Winterstein: Helv. physiol. pharmacol. Acta **11**, 1 (1953).
[12] Morawitz, P.: Ergebn. Physiol. **4**, 307 (1905).
[13] Schultze, H. E., u. G. Schwiek: Laboratoriumsblätter Behring-Werke 1958.
[14] Seegers, W. H.: J. Physiol. Colloid Chem. **51**, 198 (1941).
[15] — Arch. Biochem. **36**, 2 (1956).
[16] — J. F. Johnson and C. Fell: Amer. J. Physiol. **176**, 97 (1954).
[17] — and K. D. Miller: Amer. J. Physiol. **109**, 700 (1952).
[18] — and H. P. Smith: Amer. J. Physiol. **137**, 348 (1942).
[19] Stüttgen, G., u. H. Brüster: Derm. Wschr. **1960**, 97.
[20] — — Arch. klin. exp. Derm. **210**, 27 (1960).
[21] Witte, S., u. P. Dirnberger: Schweiz. med. Wschr. **84**, 800 (1954).

Dr. Herbert Brüster, Düsseldorf, Moorenstraße 5, Kinderklinik der Medizinischen Akademie

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 406—412 (1961)

Aus dem Städtischen László-Infektionskrankenhaus Budapest
(Direktor: Chefarzt Dr. J. Román)

Über die Verwendbarkeit von Standard-Bikarbonat im Kindesalter zur Bestimmung der metabolischen Komponente im Säure-Basenstoffwechsel

Von

D. Boda und L. Muranyi

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 17. Februar 1961)

In der modernen pädiatrischen Praxis kommt den zur Feststellung des aktuellen Säure-Basengleichgewichts dienenden klinischen Laboratoriumsmethoden sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapiegestaltung ständig zunehmende Bedeutung zu. Die Untersuchungen betreffen hauptsächlich den Nachweis der beiden wichtigsten Faktoren des Säure-Basenverhältnisses im Blut:

1. Die Bestimmung der freien Kohlensäure (bzw. der CO_2-Tension), die der respiratorischen Komponente entspricht, und

2. den Nachweis des gebundenen CO_2, des Bikarbonats, d. h. der metabolischen Komponente.

Vom technischen und methodologischen Gesichtspunkt ist man seit langem bemüht, einfache Methoden zum Nachweis der in der Kinderheilkunde besonders häufigen metabolischen Säure-Basengleichgewichtsstörungen auszuarbeiten. In der Routinediagnostik hat zu diesem Zweck die van Slykesche Alkalireservebestimmung[9] die weiteste Verbreitung gefunden, bei der der CO_2-Gehalt in dem bei Zimmertemperatur mit alveolärer Luft gesättigten Serum des nach Belieben entnommenen Blutes ermittelt wird. Obgleich die Alkalireservebestimmung nützliche Orientierung über die metabolischen Säure-Basenstörungen bietet, vermag sie die zeitgemäßen Anforderungen in mehrfacher Hinsicht nicht mehr zu befriedigen. Das Ergebnis hängt bis zu einem gewissen Grade davon ab, ob man zur Bestimmung arterielles oder venöses Blut benutzt und wie lange das Blut nach der Entnahme in freier Luft aufbewahrt wurde. Der Hauptnachteil aber besteht darin, daß der wirkliche Bikarbonatspiegel im Organismus aus dem Ergebnis nicht genau reproduziert werden kann.

Hiernach durfte auch in pädiatrischer Beziehung die von Astrup in mehreren Mitteilungen publizierte Methode der Standard-Bikarbonat-

untersuchung[1, 2, 4] auf besonderes Interesse rechnen, bei der die Entnahme von arteriellem Blut nicht erforderlich, das Resultat unabhängig von der Art der Blutentnahme ist und der Wert im CO_2-Bikarbonatsystem des Blutserums die metabolische Komponente getreu widerspiegelt.

In vorliegender Mitteilung soll auf Grund von tierexperimentellen Befunden und an Kranken vorgenommenen Untersuchungen auf den Wert der Standard-Bikarbonatbestimmung in der Praxis hingewiesen werden.

Methoden

Unter Standard-Bikarbonat versteht man den Bikarbonatgehalt im Serum des mit einem Gasgemisch von 94,4% O_2 und 5,6% CO_2(pCO_2 40 mm Hg) bei 38°C gesättigten Blutes. Ausgangsmaterial der Untersuchung ist vollständiges Blut, für dessen Entnahme keine besonderen Vorschriften bestehen; arterielles und venöses Blut entspricht in gleicher Weise, ja zur Entnahme des letzteren ist auch die Stauung der Vene gestattet. Zur Verhinderung der Gerinnung und Gärung wird das entnommene Blut in einem Oxalat-Fluoridgemisch aufgefangen. Bei der Zubereitung des gerinnungshemenden Gemisches löst man 25 g K-Oxalat und 15 g Na-Fluorid in 1 l Wasser auf. Von dieser Lösung werden 0,5 ml in ein 25 ml-Gefäß mit flachem Boden eingemessen und im Heißluftschrank eingetrocknet. In das Gefäß geben wir 5 ml Blut und rühren es 1—2 min durch Drehen des Gefäßes um, damit sich das eingetrocknete Salzgemisch auflöst. Hiernach geben wir 2—3 Tropfen schaum- und hämolysehemmende Silikonemulsion* zu und lassen sodann bei 38°C im Wasserbad 30 min lang das 5,6% CO_2 und 94,4% O_2 enthaltende Gasgemisch langsam durch das vollständige Blut strömen. In dieser Zeit wird das Blut völlig oxygenisiert und nimmt den partiellen CO_2-Druck des hindurchströmenden Gases an.

Im weiteren kann die Bestimmung nach 2 Verfahren fortgesetzt werden:

1. Entweder wir bestimmen das p_H des auf diese Weise vorbehandelten Blutes, oder

2. das Blut wird unter Paraffinöl zentrifugiert und der CO_2-Gehalt im Plasma im van Slykeschen manometrischen Apparat[7] festgestellt. Sämtliche hier mitgeteilten Messungen erfolgten nach der letzteren Methode. In 26 Fällen bestimmten wir vergleichsweise den Standard-Bikarbonatwert gleichzeitig auch aus dem ermittelten p_H-Wert. Die größte Abweichung zwischen den Resultaten der beiden Methoden betrug anläßlich der vergleichenden Messungen 1,3 mEq/l Bikarbonat.

Berechnung: Den Zusammenhang zwischen dem festgestellten p_H-Wert und den zugehörigen Standard-Bikarbonatwerten drückt bei der p_H-Messung folgende Formel aus:

$$p_H = 6{,}10 + \log \frac{HCO_3^-}{pCO_2 \cdot 0{,}030}$$

Denselben Zusammenhang zeigt graphisch Abb. 1.

Wird der Gesamt-CO_2-Gehalt im Blutserum mit gasometrischer Methode untersucht, so gelten die Faktoren der van Slykeschen Tabelle; um jedoch den Standard-Bikarbonatwert zu gewinnen, muß der (40 mm Hg pCO_2 entsprechende) freie Kohlen-

* Die Silikonemulsion wurde uns freundlicherweise vom Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Budapest zur Verfügung gestellt.

säurewerte von 1,2 mMol vom festgestellten Gesamt-CO_2-mMol-Wert abgezogen werden.

Korrektionsberechnungen: Die Zusammensetzung des durchströmenden Gasgemisches muß nach der Scholanderschen Mikromethode[6] durch Gasanalyse vor der Bestimmung nachgeprüft werden. Der CO_2-Gehalt des Gasgemisches weicht vom erforderlichen pCO_2 40 mm Hg-Wert in der Regel etwas ab. Die sich daraus ergebenden Differenzen müssen bei der Errechnung des Standard-Bikarbonatwertes berücksichtigt werden. Auf Grund des van Slykeschen Original-[8] oder des Astrupschen Nomogramms[2] läßt sich die Korrektur einfach durchführen.

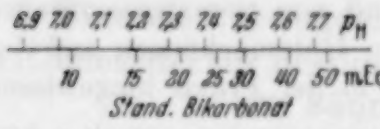


Abb. 1. Der Zusammenhang zwischen dem pH-Wert und Standard-Bikarbonatwert im Blut in graphischer Darstellung

Die im Rahmen der in vorliegender Mitteilung besprochenen Untersuchungen vorkommenden Blutgastensionsbestimmungen sind mit direkter Tonometrie vorgenommen worden[5].

Tierexperimentelle Untersuchungen

Um die Bewertbarkeit der Standard-Bikarbonat-Untersuchung festzustellen, wünschten wir die Frage, inwieweit der Standard-Bikarbonatwert in gleichzeitig entnommenen arteriellen und venösen Blut in künstlich herbeigeführten extrem-pathologischen Sitationen übereinstimmt, in Tierversuchen zu klären.

An 22 Kaninchen riefen wir experimentell verschiedene Säure-Basengleichgewichtsstörungen hervor. Im Laufe der Versuche ließen wir CO_2-haltigen Sauerstoff bzw. Luft mit niedrigem O_2-Gehalt einatmen, in anderen Gruppen mußten die Tiere ihren Gasaustausch unter Einschaltung eines großen Totraumes und dann durch eine Trachealstenose abwickeln, ferner führten wir durch Einspritzung von $NaHCO_3$ Alkalose sowie mit dem Tourniquet traumatischen Schock herbei. Arterielles Blut entnahmen wir den Tieren durch Carotispunktion, venöses Blut mit dem Herzkatheter aus der rechten Herzhälfte. Aus den Blutproben wurde der Standard-Bikarbonatwert bestimmt und mit dem Gesamt-CO_2-Gehalt im Plasma sowie mit dem CO_2-Druck im Blut verglichen. In Abb. 2 sind die Ergebnisse graphisch dargestellt.

Wie aus diesen Befunden hervorgeht, waren der CO_2-Gehalt und der pCO_2-Wert im Blut in den einzelnen Situationen je nachdem sehr verschieden, ob die Bestimmungen aus arteriellem oder venösem Blut erfolgten. Zugleich sehen wir aber auch, daß der Standard-Bikarbonatwert unabhängig davon im arteriellen und venösen Blut im wesentlichen identisch ist. Im Durchschnitt betrug die Differenz zwischen den Standard-Bikarbonatwerten im gleichzeitig entnommenen arteriellen und venösen Blut $-0{,}26$ mEq/l $\pm$ 1,07. Statistisch macht die Abweichung zwischen den beiden Zahlenreihen $t = 1{,}238$ $p > 0{,}20$ aus.

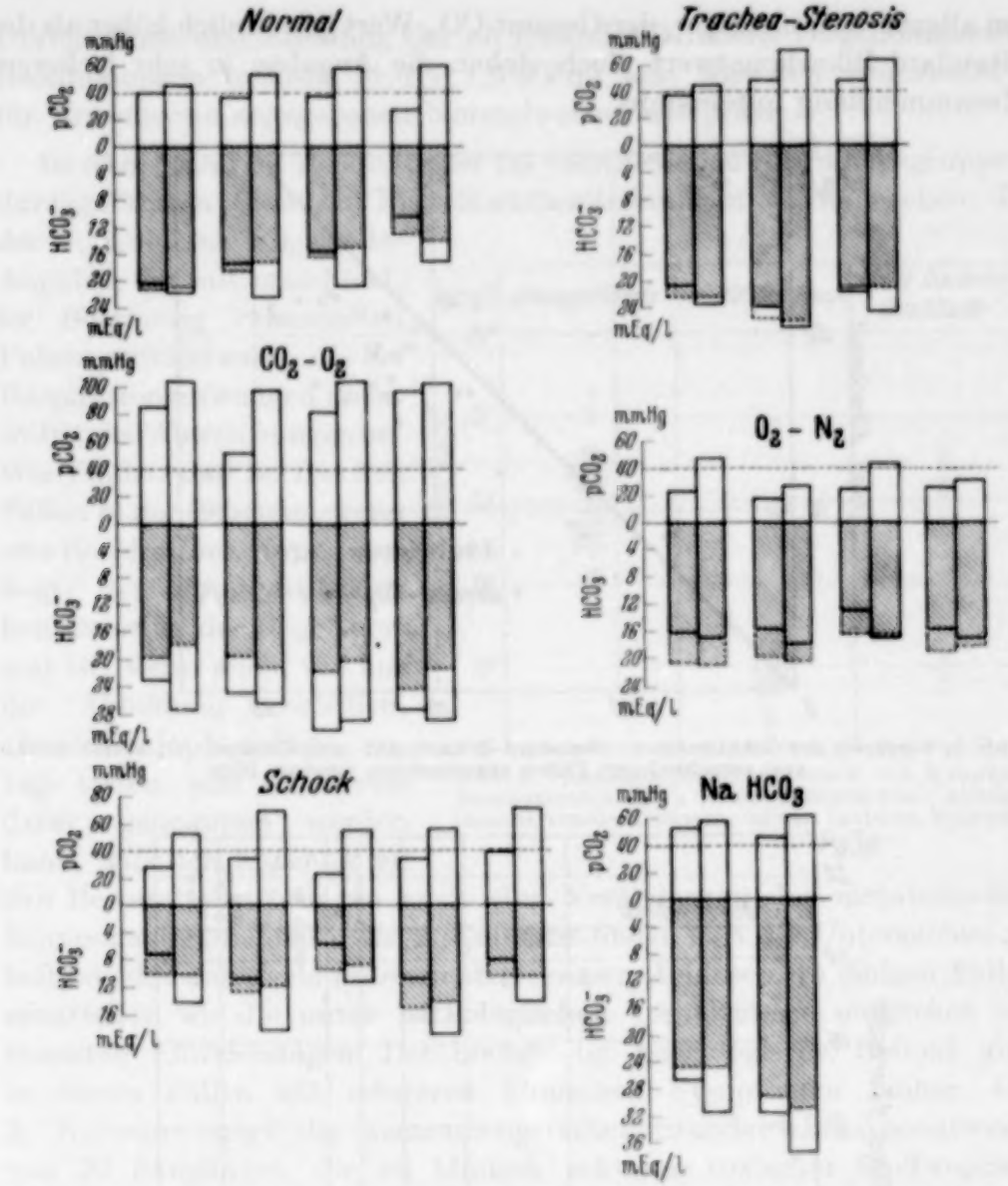


Abb. 2. Der Zusammenhang zwischen pCO_2-Wert, CO_2-Gesamtgehalt und Standard-Bikarbonatwert im arteriellen und venösen Mischblut von Kaninchen bei Einatmung von CO_2—O_2- und O_2—N_2-Gemisch, im Tourniquet-Schock, bei Trachealstenose und nach $NaHCO_3$-Infusion. Die nebeneinander stehenden Kolumnen zeigen die zusammengehörigen arteriellen und venösen Blutwerte eines Versuchstieres. Die gestrichelte Linie über der Linie „0" zeigt den bei der Standard-Bikarbonatbestimmung berücksichtigten pCO_2-Wert von 40 mm Hg an; das schraffierte Gebiet unter der Linie „0" entspricht dem Standard-Bikarbonatwert im arteriellen und venösen Blut desselben Tieres

Untersuchungen an Kindern

Bei Kindern verglichen wir im ersten Teil der Untersuchungen durch gleichzeitige Bestimmung im gesunden und in dem unter pathologischen Verhältnissen entnommenen venösen Blut den Standard-Bikarbonatwert mit dem Alkalireserve- bzw. dem Gesamt-CO_2-Befund im Plasma. Die Resultate veranschaulicht Abb. 3. Wie ersichtlich, ist die Alkalireserve

im allgemeinen niedriger, der Gesamt-CO_2-Wert gewöhnlich höher als der Standard-Bikarbonatwert, doch stehen die Angaben in sehr lockerem Zusammenhang miteinander.

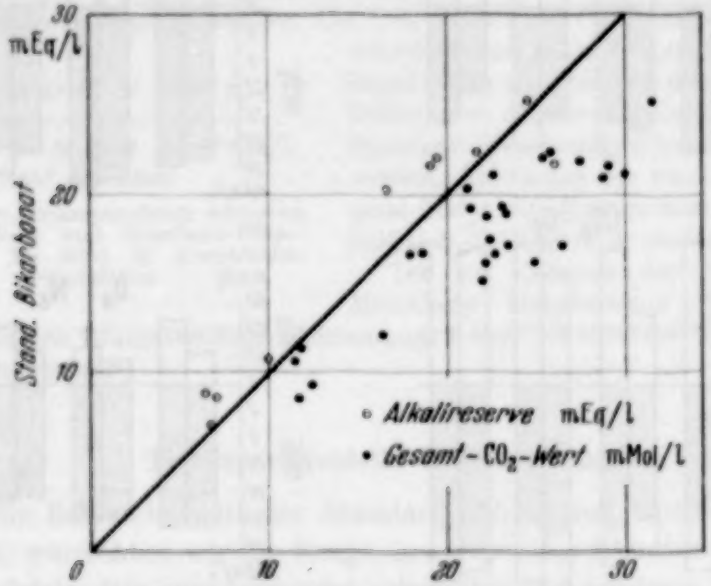


Abb. 3. Vergleich der Alkalireserve-, Standard-Bikarbonat- und Gesamt-CO_2-Werte in dem von verschiedenen Fällen stammenden venösen Blut

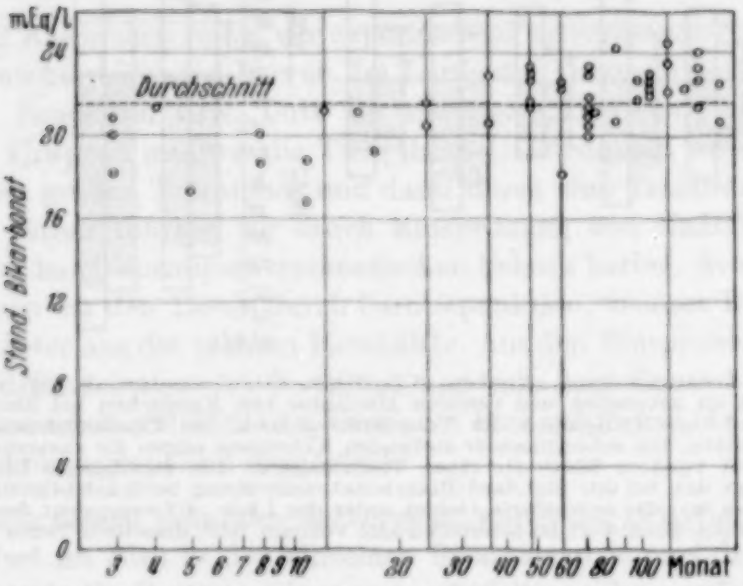


Abb. 4. Die Standard-Bikarbonatwerte von Kindern verschiedener Altersgruppen

Zwecks Feststellung des Standard-Bikarbonat-Normalwertes bei Kindern wurden an gesunden Kindern verschiedenen Alters insgesamt 50 Untersuchungen durchgeführt. Laut Abb. 4, welche diese Ergebnisse zeigt, ist der Standard-Bikarbonatwert im wesentlichen vom Alter nur in geringem Maße abhängig, jedoch im frühen Kindesalter niedriger.

Durchschnitt und Streuung der an gesunden Kindern vorgenommenen Bestimmungen machen 21,6 ± 1,9 mEq/l aus, was den von ASTRUP für Erwachsene angegebenen Normalwerten entspricht.

In Abb. 5 sind die Resultate der bei verschiedenen Krankheitsgruppen durchgeführten Standard-Bikarbonatbestimmungen wiedergegeben. In der 1. Kolumne zeigen die Angaben der mit maschineller Beatmung behandelten Poliomyelitiskranken die bei Respirationsstörungen anzutreffenden Abweichungen an. Wir fanden, daß bei frischen Fällen in der Schaukel, wenn eine Respirationsstörung vorliegt, der Standard-Bikarbonatwert in der Regel normal ist, wenn auch, wie aus der Abbildung ersichtlich, abweichende Resultate zutage treten, was als Beweis dafür genommen werden kann, daß sich mitunter zu den Respirationsstörungen auch eine Veränderung der metabolischen Komponente gesellt. In der 2. Kolumne finden sich die Untersuchungsbefunde der unserseits untersuchten renalen Acidosen. In einigen Fällen ermittelten wir die unter pathologischen Verhältnissen möglichen extremsten Abweichungen. Der hochgradig pathologische Befund ging in diesen Fällen mit schweren klinischen Symptomen einher. Die 3. Kolumne zeigt die zusammengefaßten Standard-Bikarbonatwerte von 20 Säuglingen, die an klinisch schwerer toxischer Stoffwechselstörung litten. Im allgemeinen kommt bei diesem Krankheitsbild charakteristischerweise ein metabolischer Acidose entsprechender herabgesetzter Standard-Bikarbonatwert zustande, doch treten keine konsequenten Abweichungen in Erscheinung.

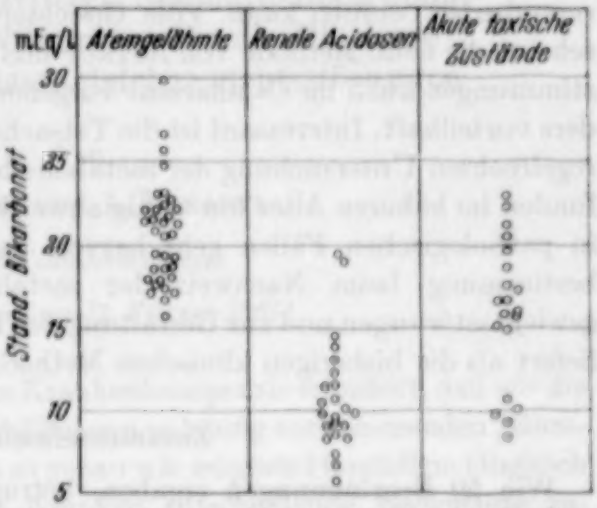


Abb. 5. Standard-Bikarbonatwerte von Krankenhauspatienten nach Krankheitsgruppen. Atemgelähmte, renale Acidosen, akute toxische Zustände

Besprechung

Unsere Untersuchungen haben ebenfalls bestätigt, daß die Ermittlung des Standard-Bikarbonatwertes beim Nachweis metabolischer Säure-Basengleichgewichtsstörungen den Erwartungen entspricht. Im arteriellen und venösen Blut ergeben sich übereinstimmende Resultate, und wir gewinnen zuverlässige Ergebnisse auch ohne Arterienpunktion, ein Umstand, der besonders in der Praxis der Säuglingsheilkunde nützlich ist,

wo die Arterienpunktion oft technisch nicht durchgeführt werden kann. Als besonders wertvoll erscheint uns, daß es sich bei dem Standard-Bikarbonatwert nicht um eine künstlich entstandene „Index"-Zahl handelt, d. h. letzten Endes — wenn sie klinisch auch verwertbar ist — um ein Kunstprodukt, sondern um eine Angabe, aus der in Kenntnis der anderen Komponenten die aktuelle Situation innerhalb des Organismus reproduziert werden kann. Vom Gesichtspunkt der Säuglingsheilkunde scheint die neue Methode von Astrup und Mitarbeitern, bei der die Bestimmungen auch im Capillarblut vorgenommen werden können, besonders vorteilhaft. Interessant ist die Tatsache, daß die Werte anläßlich der regelrechten Untersuchung der metabolischen Komponente von den Befunden im höheren Alter nur wenig abweichen. Aus den Untersuchungen in pathologischen Fällen geht hervor, daß die Standard-Bikarbonatbestimmung beim Nachweis der metabolischen Säure-Basengleichgewichtsstörungen und zur Gestaltung der Therapie zuverlässigere Werte liefert als die bisherigen klinischen Methoden.

Zusammenfassung

Wie 50 Bestimmungen ergaben, betrug der Astrupsche Standard-Bikarbonatwert in Übereinstimmung mit den Normalwerten von Erwachsenen im Durchschnitt 21,6 mEq/l. Der Standard-Bikarbonatwert ist je nach dem Alter in früher Kindheit niedriger, doch tritt im höheren Alter nur eine geringe Abweichung zutage.

Bei den in Tierversuchen künstlich hervorgerufenen verschiedenen Störungen des Säure-Basenstoffwechsels sowie bei kranken Säuglingen und Kindern hat sich die Astrupsche Standard-Bikarbonatuntersuchung zum genauen Nachweis der metabolischen Komponente von Säure-Basengleichgewichtsstörungen als geeignet erwiesen. Für diagnostische Zwecke und zur Gestaltung der Therapie ist die Methode vorteilhafter als die bisher angewandten klinischen Verfahren.

Literatur

[1] Astrup, P.: Scand. J. clin. Lab. Invest. **8**, 33 (1956).
[2] — Klin. Wschr. **35**, 749 (1957).
[3] — Lancet **1960/I**, 1035.
[4] Jørgensen, K., u. P. Astrup: Scand. J. clin. Lab. Invest. **9**, 122 (1957).
[5] Lamberson, C. J., and P. L. Bunce; zit. n. J. H. Comroe in: Methods in Med. Res., Vol 2, p. 165. Chicago: Year Book Publ. 1950.
[6] Scholander, P. F.: J. biol. Chem. **167**, 235 (1947).
[7] Slyke, D. D. van, and J. M. Neill: J. biol. Chem. **61**, 523 (1924).
[8] — — J. biol. Chem. **61**, 543 (1924).
[9] — and G. E. Cullen: J. biol. Chem. **30**, 289 (1917).

Dr. D. Boda, Budapest IX (Ungarn), Gyáli ut 5—7, Städtisches László-Infektionskrankenhaus

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 413—422 (1961)

Aus dem Städtischen László-Infektionskrankenhaus Budapest
(Direktor: Chefarzt Dr. J. Román)

Der Wert der gleichzeitigen Standard-Bikarbonat- und CO_2-Druckbestimmung für die Diagnose klinischer Säure-Basengleichgewichtsstörungen

Von

D. Boda und L. Murányi

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 17. Februar 1961)

Die moderne kinderärztliche Krankenhauspraxis erfordert, daß wir die Natur der unter klinischen Verhältnissen so häufig vorkommenden Säure-Basengleichgewichtsstörungen so genau wie möglich klarstellen. Obgleich hierbei der Beobachtung des Kranken entscheidende Bedeutung zukommt, dürfen wir von seiner Untersuchung nur die Feststellung der Möglichkeit einer Stoffwechselstörung erwarten, während die genaue pathophysiologische Diagnose oder noch eher die quantitative Bestimmung der pathologischen Abweichung nur mit Hilfe von Laboratoriumsuntersuchungen möglich ist.

Bei den zur Feststellung des Säure-Basengleichgewichts unentbehrlichen Laboratoriumsuntersuchungen benötigt man von den Kennziffern des CO_2-Stoffwechsels im Blut mindestens 2 Angaben: den metabolischen Faktor des CO_2-Stoffwechsels und die respiratorische Komponente.

Mit den Möglichkeiten einer Annäherung an den metabolischen Faktor haben wir uns in der vorigen Mitteilung[5] befaßt, in der wir feststellten, daß die Astrupsche Standard-Bikarbonatuntersuchung[1, 2] den Erfordernissen der modernen Praxis am besten entspricht. Mit dieser Methode können die metabolischen Abweichungen auf beruhigende Weise ermittelt werden.

Bei den bisherigen Verfahren war die Hauptschwierigkeit die Bestimmung des respiratorischen Faktors, des hierfür sehr charakteristischen pCO_2-Wertes, d. h. der CO_2-Tension im arteriellen Blut.

Die einfachste Methode bestand bisher in der gleichzeitigen Bestimmung des CO_2-Gehaltes und pH-Wertes im Blut, wobei man entweder mit Hilfe der Henderson-Hasselbalchschen Gleichung oder aus dem van Slykeschen Nomogramm indirekt den pCO_2-Wert gewinnt. Zu dieser Untersuchung wird arterielles Blut benötigt. Angesichts der Schwierigkeiten bei der Entnahme des arteriellen Blutes wird die Untersuchung gewöhnlich nur in den dringendsten Fällen vorgenommen, und bei

Säuglingen sowie Kleinkindern läßt sich die Arterienpunktion oft überhaupt nicht durchführen. Neuerdings haben Astrup und Mitarbeiter[2] das Problem gelöst, daß diese Werte durch die Untersuchung von Capillarblut gewonnen werden können, indem man in nativem und mit einem Gasgemisch von bekannter Zusammensetzung aequilibrierten Blut den p_H-Wert bestimmt. So ansprechend die Methode auch erscheint, beansprucht sie doch eine sehr feine Technik, und bedauerlicherweise gibt es gerade in der Pädiatrie Krankheitszustände, bei denen infolge schlechten Kreislaufs und Konstriktion der peripheren Gefäße die Voraussetzungen zur Entnahme des für diese Untersuchung geeigneten Capillarblutes nicht gegeben sind.

Aus diesem Grunde verdient unsere neue Methode[3, 4] Beachtung, mit der gerade die am schwersten feststellbare Respirationskomponente, der pCO_2-Wert, verhältnismäßig einfach untersucht werden kann. Wir konnten nachweisen, daß in dem mit Hilfe der Magensonde eingeführten Gummiballon die Luft infolge Diffusion rasch den dem pCO_2-Spiegel im arteriellen Blut entsprechenden CO_2-Wert bzw. im Durchschnitt einen um 5 mm Hg höheren Wert annimmt. Unser Verfahren nannten wir Gastrotonometrie, das festgestellte Ergebnis bezeichneten wir als gatrotonometrischen pCO_2-Wert.

Die Einzelheiten der Methode und das Verhältnis des gastrotonometrischen pCO_2-Wertes zum arteriellen pCO_2-Wert haben wir bereits beschrieben[3, 4].

Mit vorliegender Mitteilung wollen wir die Aufmerksamkeit auf die Verwendbarkeit dieses Verfahrens bei der Untersuchung des Säure-Basengleichgewichts lenken, insbesondere auf die praktischen Vorteile, welche die gastrotonometrische Untersuchung in Kombination mit der Astrupschen Standard-Bikarbonatuntersuchung bietet. Die beiden Verfahren geben nämlich über die 2 Faktoren Auskunft, die man benötigt, um die Situation des Säure-Basengleichgewichts kennenzulernen.

Methoden

Die Verfahren zur Standard-Bikarbonat-Bestimmung haben wir in der vorigen Mitteilung besprochen[5].

Die gastrotonometrische Untersuchung geschieht folgendermaßen: Als einziges Instrument benötigt man die gastrotonometrische Sonde, die der Miller-Abbotschen Sonde gleicht. Der zirtonenförmige Ballon wird ebenso wie bei der Miller-Abbotschen Originalsonde an der Sonde angebracht. Unser Ballon hat ein Volumen von 50 ml und besteht aus dünnwandigem Gummi (0,05 mm dick, 2mal eingetaucht), die Sonde ist ebenfalls dünner als die Miller-Abbotsche und hat nur ein Lumen; sie wird am besten aus Polyäthylen hergestellt. Die Sonde wurde stets durch die Nase eingeführt; wir befestigten einen Seidenfaden an der Sonde, der neben der Nase mit Heftpflaster fixiert wurde. Nach Einführung der Sonde leiteten wir 30 ml Zimmerluft in den Ballon. 2 Std später wurde eine Spritze mit paraffiniertem Kolben an die Sonde angeschlossen und nach Entfernung des Totraumes in der Sonde die im Ballon befindliche Luft zur Untersuchung herausgesaugt. Die Untersuchung erfolgt stets bei leerem Magen. Den CO_2-Gehalt der zur Untersuchung entnommenen Luft bestimmten wir nach der Scholanderschen Mikrogasmethode[7].

Die Feststellung der verschiedenen Säure-Basengleichgewichtsstörungen

Die unsererseits gewählte Methode der pCO_2- und Bikarbonatuntersuchung ist nicht nur mit technischen Vorteilen verknüpft, sondern im Sinne der durch die Henderson-Hasselbalchsche Gleichung ausgedrückten

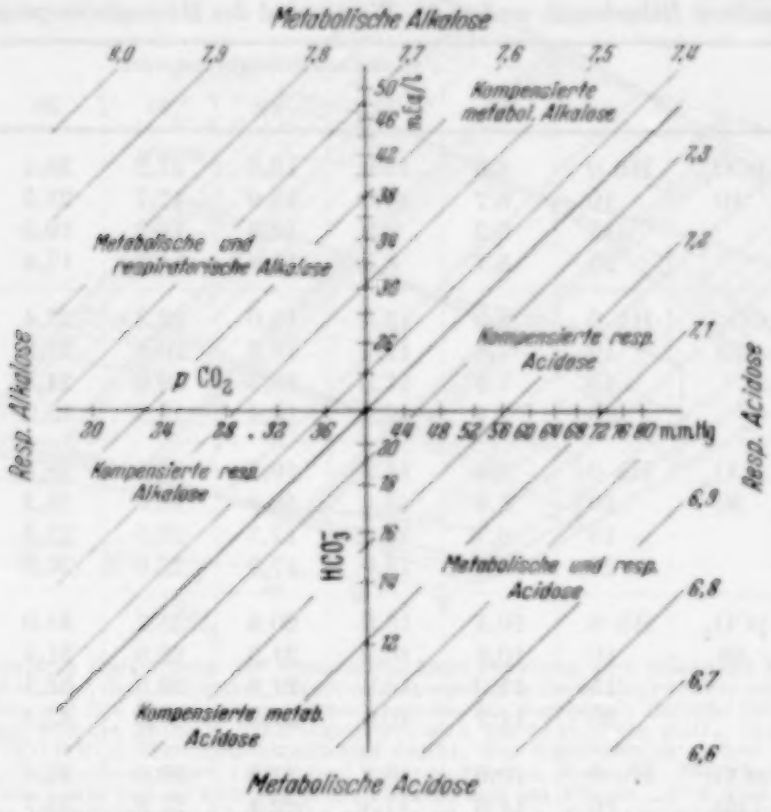


Abb. 1. Das sich aus dem arteriellen pCO_2- und dem Bikarbonatwert ergebende Nomogramm, die sog. Säure-Basenkarte. Abszisse: art. pCO_2 mm Hg, Ordinate: aktueller Bikarbonat-Spiegel mEq/l, parallele Querlinien: p_H-Werte

Gesetzmäßigkeit läßt sich gerade unter Benutzung dieser beiden Angaben ein Nomogramm konstruieren, das über sämtliche in der Praxis möglichen Formen der Säure-Basengleichgewichtsstörungen orientiert.

Abb. 1 zeigt das durch Verwertung der beiden Angaben gewonnene Nomogramm. Die waagerechte Achse gibt den pCO_2-Wert, die senkrechte den HCO_3^--Wert wieder. An den logarithmischen Koordinaten sind die pCO_2-Werte in mm Hg, die HCO_3^--Werte in mEq/l angegeben. Die beiden Hauptachsen kreuzen sich bei den dem Normalen entsprechenden pCO_2- bzw. HCO_3^--Werten. An diesem Punkt verläuft auch noch eine Querdiagonale, die den normalen p_H-Wert des arteriellen Blutes anzeigt. Die Linie der anderen p_H-Werte läuft damit parallel. Die Lage der mit den beiden Koordinaten bestimmten Punkte zeigt an, um welche Form der Säure-Basengleichgewichtsstörung es sich im gegebenen Fall handelt. Unter normalen Verhältnissen liegt der den gegebenen Fall bezeichnete

Punkt an der Kreuzung der Achsen. Die auf die senkrechte Achse fallenden Werte zeigen die rein metabolischen Abweichungen an, die nach obenhin fallenden Punkte die rein metabolische Alkalose, die nach unten

Tabelle. *Bestimmung des aktuellen Bikarbonatwertes im Organismus auf Grund des Standard-Bikarbonat- und pCO_2-Wertes und des Hämoglobinspiegels**

		Standard-Bikarbonatwert				
		10	15	20	25	30
pCO_2 10	Hb 0	8,3	12,0	16,6	21,2	26,1
	10	6,7	10,0	13,9	17,7	21,5
	15	6,2	9,2	12,8	16,2	19,5
	20	5,7	8,3	11,4	14,7	17,6
pCO_2 20	Hb 0	8,9	13,0	18,0	22,3	27,4
	10	7,8	11,7	16,2	20,5	25,3
	15	7,4	11,3	15,3	19,8	24,3
	20	7,1	10,8	14,4	19,0	23,3
pCO_2 30	Hb 0	9,4	14,2	19,2	23,8	28,8
	10	8,9	13,4	18,1	23,0	28,2
	15	8,7	13,2	17,7	22,5	27,3
	20	8,5	13,0	17,3	22,0	26,5
pCO_2 50	Hb 0	10,4	15,6	20,6	25,7	31,0
	10	10,8	16,2	21,3	26,5	31,7
	15	11,0	16,4	21,6	26,9	32,1
	20	11,2	16,6	21,9	27,2	32,5
pCO_2 60	Hb 0	10,6	16,2	21,3	26,5	31,6
	10	11,6	17,3	22,4	27,6	32,7
	15	12,2	17,8	23,0	28,2	33,5
	20	12,4	18,3	23,6	28,8	34,2
pCO_2 70	Hb 0	10,8	16,4	21,5	27,1	32,3
	10	12,2	18,0	23,2	28,8	34,0
	15	12,7	18,7	23,9	29,5	34,8
	20	13,3	19,4	24,6	30,1	35,5

* Die Angaben der Tabelle und Abb. 2 setzen eine höhere als 90%ige Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut voraus.

gelegenen die rein metabolische Acidose. Die an der waagerechten Achse befindlichen Punkte bezeichnen analogerweise die Stellen der rein respiratorischen Acidosen und Alkalosen. In der von der Diagonale und waagerechten Achse begrenzten Ebene befindet sich einander gegenüber der Bereich der kompensierten respiratorischen Acidose bzw. Alkalose. Der von der senkrechten Achse umschlossene Abschnitt der Diagonale entspricht dem Gebiet der kompensierten metabolischen Acidose und Alkalose. Die Abbildung veranschaulicht deutlich, daß die beiden verwandten,

aber mit entgegengesetztem Vorzeichen versehenen Stoffwechselstörungen das gegenseitige Spiegelbild ergeben. Endlich beruht die Alkalose bzw. Acidose des Kranken gleichzeitig auf metabolischen und respiratorischen

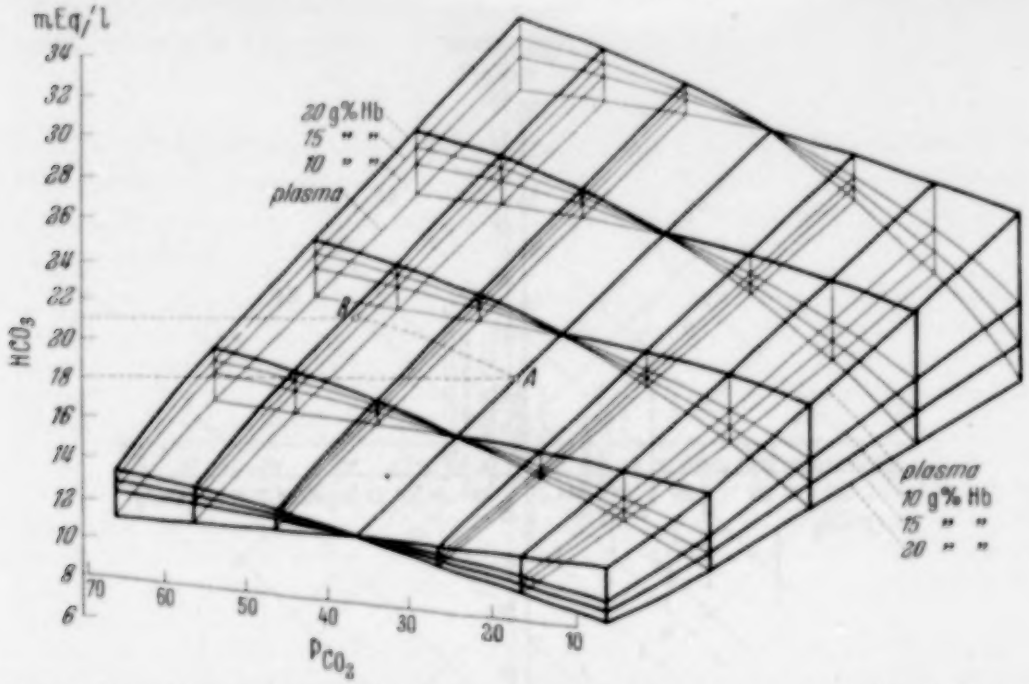


Abb. 2. Räumliche Darstellung der Zusammenhänge zwischen dem Standard-Bikarbonat-, dem pCO_2-Wert und dem aktuellen Bikarbonatspiegel. Die gestrichelte Linie zeigt an einem gegebenen Beispiel den Gebrauch des Nomogramms. Im gegebenen Beispiel handelt es sich um die Frage, welcher aktuelle Bikarbonatwert sich bei 60 mm Hg pCO_2, 15 g-% Hämoglobin und 18,0 mEq/l Standard-Bikarbonat ergibt. Zur Bestimmung ziehen wir von der dem Standard-Bikarbonatwert 18,0 mEq/l entsprechenden Stelle der Bikarbonatlinie eine Senkrechte zur Linie von 40 mm Hg pCO_2 (Begegnung am Punkt „*A*"). Von hier suchen wir längs der Querlinien die 60 mm Hg pCO_2 und 15 g-% Hb entsprechende Stelle (Begegnung im Punkt „*B*"), von wo wir wieder eine Senkrechte zur Bikarbonatlinie ziehen: hier finden wir die dem aktuellen Bikarbonatwert entsprechende Zahl (im vorliegenden Fall 21,0 mEq/l)

Komponenten, wenn im gegebenen Fall der Wert auf Grund der Untersuchungsergebnisse in das Gebiet des von den beiden Hauptachsen nach linksoben bzw. nach rechtsunten blickenden Quadranten fällt.

Unter den zu diesem Zweck konstruierten zahlreichen Diagrammen gleicht unser Nomogramm am meisten dem Singerschen[6]. Auch in seinem Nomogramm ermöglichen die von den Koordinaten begrenzten Quadranten die Gruppierung der Krankheitsfälle; in seiner Einteilung ist jedoch der Maßstab linear, eine Koordinate entspricht dem pCO_2-Wert, die andere der Pufferbase. Bei unserem Nomogramm lassen sich die gewonnenen Resultate nach der erforderlichen Korrektion sogleich einzeichnen, während der logarithmische Maßstab deshalb vorteilhaft ist, weil dadurch die p_H-Linien parallel laufen, wodurch die Abbildung übersichtlicher wird, ja aus dem den Fall bezeichnenden Punkt zugleich auch das p_H sofort abgelesen werden kann. Aus didaktischen Gründen haben

wir unser Nomogramm Säure-Basenkarte genannt, weil in ihr, ähnlich wie in geographischen Landkarten die Längen- und Breitengrade, die Bikarbonat- bzw. pCO_2-Kreise von den p_H-Linien auf eine an Isothermen erinnernden Weise durchquert werden.

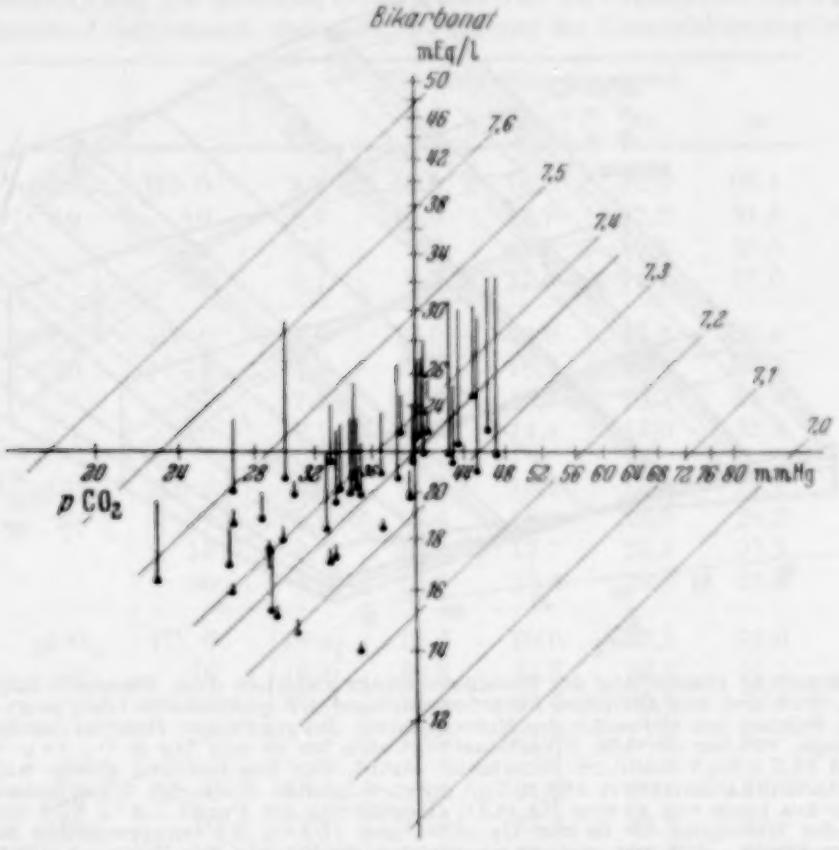


Abb. 3. Lage der für die Säure-Basenverhältnisse gesunder Kinder verschiedenen Alters charakteristischen Werte in der Säure-Basenkarte. Die Länge der von den Punkten ausgehenden Linie bezeichnet das Alter der untersuchten Fälle. Die Angaben der jüngeren Kinder befinden sich hauptsächlich im linken unteren Quadranten (kompensierte metabolische Acidose bzw. Alkalose)

Die sich in der Säure-Basenkarte ergebenden Gesetzmäßigkeiten sind in der beschriebenen Weise nur dann mit geometrischer Genauigkeit zutage getreten, wenn wir als ihre Koordinaten den *arteriellen* pCO_2- und den aktuellen Bikarbonatwert im Plasma gewählt haben. Von diesen Angaben unterscheiden sich die gastrotonometrischen pCO_2- und Standard-Bikarbonatwerte etwas, so daß die Werte zur Feststellung des für den gegebenen Fall bezeichnenden Punktes korrigiert werden müssen. Die Korrektion des gastrotonometrischen pCO_2-Wertes läßt sich einfach durchführen, man braucht nur 5 mm Hg, die durchschnittliche Differenz im Verhältnis zu den Blutuntersuchungen, abzuziehen. Die Korrektion des Standard-Bikarbonatwertes ist bereits etwas komplizierter, weil dieser Befund nur dann mit dem arteriellen HCO_3-Wert identisch ist, wenn die CO_2-Tension auch im Organismus gerade 40 mm Hg ausmacht.

Wenn der arterielle pCO_2-Wert niedriger oder höher ist, so wird demgemäß auch der aktuelle Bikarbonatspiegel innerhalb des Organismus niedriger oder höher sein. Die Differenz zwischen dem Standard-Bikarbonat- und dem aktuellen Bikarbonatwert ist daneben auch in einem ge-

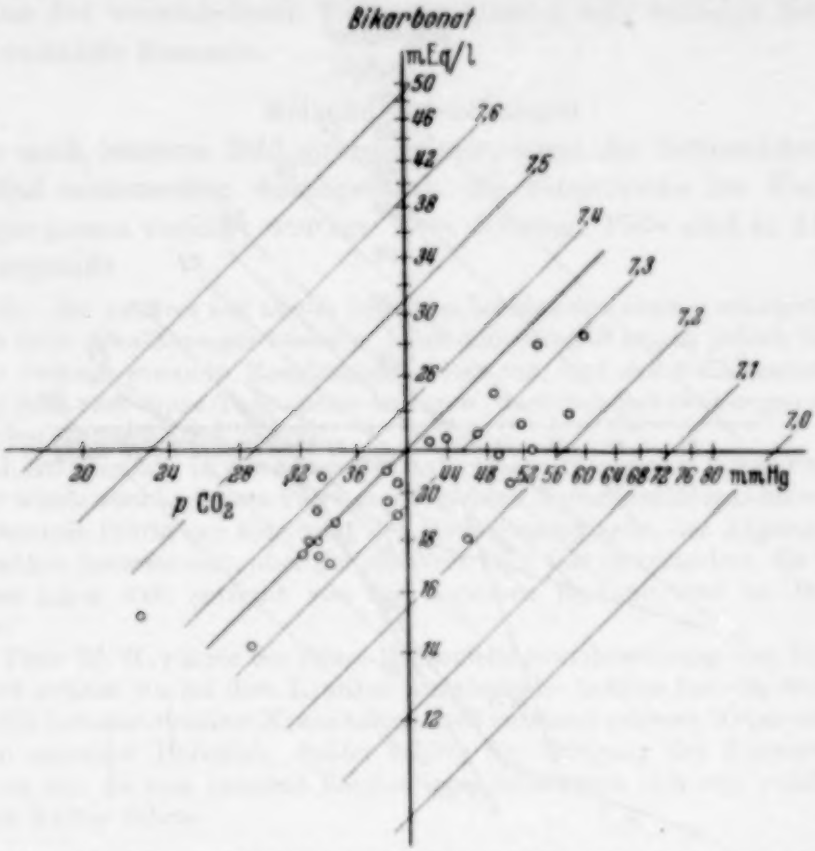


Abb. 4. Die Säure-Basenverhältnisse der mit künstlicher Beatmung behandelten atemgelähmten Kranken in verschiedenen Krankheitsstadien nach den Angaben der Säure-Basenkarte

wissen Grade vom Hämoglobingehalt des Blutes abhängig. Aus dem geistreichen Nomogramm von ANDERSEN u. ENGEL[1] läßt sich die Korrektion für jede Möglichkeit errechnen. Wir haben die Korrektionsdaten tabellarisch und auch graphisch angegeben. Die Tabelle ist übersichtlicher und gestattet in der Praxis raschere Arbeit, während die Abbildung darüber hinaus, daß sie die Gesetzmäßigkeiten der Zusammenhänge zwischen den Werten veranschaulicht, auch die feinere Interpolation der Zwischenwerte ermöglicht (Tabelle, Abb. 2).

Betrachten wir nunmehr die Angaben der untersuchten Fälle.

Charakteristische Angaben des Säure-Basengleichgewichts bei Kindern verschiedenen Alters

In Abb. 3 zeigen wir die Ergebnisse der bei verschiedenen Altersstufen ausgeführten gemeinsamen Standard-Bikarbonat- und gastro-

tonometrischen pCO_2-Bestimmungen und die aus diesen beiden Angaben gewonnenen p_H-Werte. Die Untersuchungen haben wir an Krankenhauspatienten vorgenommen, die symptomfrei waren und sich in der Rekonvaleszenz befanden. Die Bestimmungen erfolgten zum gleichen Zeitpunkt,

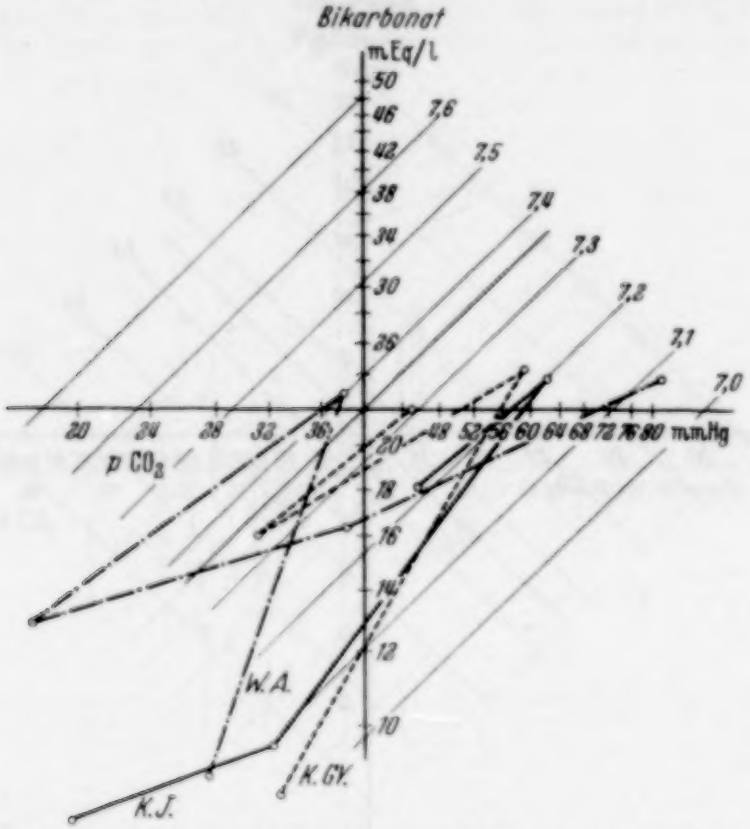


Abb. 5. Die Säure-Basenverhältnisse der Patienten K. Gy. (– – – –), K. J. (———) und W. A. (–·–·–) in verschiedenen Krankheitsstadien

in den Mittagsstunden, nach einem leichten Frühstück, bereits bei leerem Magen. Wie ersichtlich, sind die Standard-Bikarbonat- und pCO_2-Werte je nach dem Alter etwas verschieden, doch da es sich um Abweichungen in einer Richtung handelt, unterscheidet sich der errechnete p_H-Wert kaum von den im höheren Alter gewonnenen Resultaten. Die Befunde der jungen Säuglinge entsprechen demnach, verglichen mit den Ergebnissen im höheren Alter, einer kompensierten Acidose bzw. einer resp. Alkalose, was einen neuen Beitrag zur Erklärung der Hinfälligkeit des Säuglings liefert.

Untersuchungen bei Respirationsstörungen

In Abb. 4 sind unter Verwendung des vorhin erwähnten Säure-Basen-Nomogramms die Angaben zusammengefaßt, die wir bei unseren mit künstlicher Beatmung behandelten atemgelähmten Poliomyelitiskranken

ermittelt haben. Auf Grund der Lage der für die einzelnen Bestimmungen bezeichnenden Punkte ist, wie man sieht, der eine oder andere Untersuchungsbefund in den nach dem Einzelergebnis als rein metabolisch oder respiratorisch erscheinenden Fällen nicht eindeutig, d. h. durch die Addition der verschiedenen Faktoren können sehr variable Situationsbilder zustande kommen.

Reihenuntersuchungen

Ein noch besseres Bild gewinnen wir, wenn die Untersuchungen im Einzelfall serienmäßig durchgeführt, die Situationen im Verlauf der Therapie genau verfolgt werden. Drei derartige Fälle sind in Abb. 5 zusammengefaßt.

K. Gy. litt an einer auf akuter Infektion beruhenden extrem schweren Acidose, die sich nach Alkalitherapie besserte. Nach dem Eingriff schlug jedoch das Gleichgewicht anfangs etwas in Respirationsacidose um, und das vollkommene Gleichgewicht kam erst einige Tage später zustande, nachdem Schwankungen nach links und rechts stattgefunden hatten.

K. J. litt ebenfalls an metabolischer Acidose, die Störung im Säure-Basengleichgewicht wurde aber in diesem Fall von chronischer Niereninsuffizienz hervorgerufen. Alkalitherapie führte zur Erhöhung des Bikarbonatspiegels, der Allgemeinzustand des Kranken besserte sich, aber der p_H-Wert blieb fast unverändert, die Werte des Kranken lagen weit entfernt von der normalen p_H-Linie, tief im Bereich der Acidose.

Im Falle W. H. rührte die Säure-Basengleichgewichtsstörung von Encephalitis her. Erst stellten wir bei dem Kranken metabolische Acidose fest, die sich normalisierte. Mit fortschreitendem Krankheitsprozeß entstand schwere Hyperventilationsalkalose zentraler Herkunft. Später schlug die Erregung des Atemzentrums in Lähmung um, die eine extreme Respirationsacidose nach sich zog, welche schließlich zum Exitus führte.

Zusammenfassung

Zur genauen Feststellung der unter klinischen Verhältnissen vorkommenden Säure-Basengleichgewichtsstörungen wird die Bikarbonat- und CO_2-Druck-Bestimmung im Blut empfohlen. Diese Angaben wurden nach der Astrupschen Standard-Bikarbonat- und nach der eigenen sog. gastrotonometrischen pCO_2-Bestimmungsmethode ermittelt. Diese beiden Grunduntersuchungen sind verhältnismäßig einfach; der Standard-Bikarbonatwert wird im venösen Blut, der gastrotonometrische pCO_2-Wert unblutig festgestellt. Aus den beiden Angaben gewinnt man die aktuellen Werte im Organismus durch Korrektion. Es wird ein „Säure-Basenkarte" genanntes Nomogramm beschrieben, mit dessen Hilfe aus den beiden Werten sämtliche in der Praxis möglichen Säure-Basengleichgewichtsstörungen ermittelt werden können.

Die Anwendbarkeit der Untersuchungen wird durch die Mitteilung der von gesunden Kindern und an verschiedenartigen Säure-Basengleichgewichtsstörungen leidenden Kindern stammenden Angaben nachgewiesen.

Literatur

[1] Andersen, O. S., u. K. Engel: Scand. J. clin. Lab. Invest. **12**, 177 (1960).
[2] Astrup, P., O. S. Andersen, K. Jorgensen and K. Engel: Lancet **1960/I**, 1035.
[3] Boda, D., u. L. Murányi: Acta paediat. (Uppsala) **47**, 516 (1958).
[4] — — Lancet **1959/I**, 181.
[5] — — Z. Kinderheilk. **85**, 406 (1961).
[6] Singer, R. B.: Amer. J. med. Sci. **221**, 199 (1951).
[7] Scholander, P. F.: J. biol. Chem. **167**, 235 (1947).

Dr. D. Boda, Budapest IX (Ungarn), Gyáli ut 5—7,
Städtisches László-Infektionskrankenhaus

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 423—439 (1961)

Aus der 1. Kinderklinik (Chefarzt: Prof. Dr. H. W. Ocklitz)
im Städtischen Krankenhaus Berlin-Buch

Das Keuchhustenblutbild

Eine Studie an 319 stationär behandelten Patienten

Von

F. Klimt

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen 27. Februar 1961)

Eine ganz wesentliche Abnahme der *Keuchhustenletalität* haben die Antibiotica bewirkt. Trotz guter Wirkung auf die Bordetella pertussis in vitro vermag jedoch in der Regel ein Mittel wie etwa das Chloramphenicol den Keuchhusten nicht so zum Abklingen zu bringen wie z. B. das Penicillin die Bronchopneumonie. Entscheidend wichtig ist aber die Möglichkeit, Komplikationen — insbesondere pulmonale — günstig zu beeinflussen.

Daß neben dem Antibiotikaeffekt die prophylaktische Immunisierung eine Änderung des Krankengutes auf Keuchhustenstationen herbeigeführt hat, dürfte sicher sein; kaum bewiesen u. E. ist hingegen eine spontane Wandlung des Krankheitsverlaufes, des genius epidemicus, wie das Minkenhof u. van der Kooi annehmen.

Wenn so die *Therapie* der schweren Keuchhustenerkrankungen mit der Einführung der Antibiotica und gleichzeitig die *Prophylaxe* durch die Entwicklung wirksamer Impfstoffe gewonnen hat, so bereitet immer noch die *Frühdiagnose* besondere Schwierigkeiten. Ohne Zweifel tritt hier ein brauchbarer *Erregernachweis*, der in erster Linie in Frage käme, und die *serologische Untersuchung*, die sich hier weniger eignet — da positive Titer kaum vor der 3. Krankheitswoche zu erwarten sind — für den praktischen Arzt in ihrer Bedeutung gegenüber dem *Blutbild* zurück. Daß die Leistungsfähigkeit der hämatologischen Methode nicht überschätzt werden soll und negative Befunde einen Keuchhusten nicht ausschließen, ist allgemein bekannt.

Um eigene Befunde auf der Basis früherer Ergebnisse diskutieren zu können, müssen wir von einem kurzen *Überblick über die Literatur* ausgehen, soweit sie das weiße Blutbild bei Keuchhusten betrifft. Was das *Blutbild zu Beginn und im Verlauf des Keuchhustens* wirklich bietet, welche Korrelationen sich auch im Hinblick auf die Blutkörperchensenkung ergeben, welche *prognostischen Schlüsse* möglich werden, das soll dann

an Hand eines einheitlich durchuntersuchten größeren Krankengutes zu beantworten versucht werden.

Im Jahre 1897 hatte Fröhlich auf den Nutzen des Blutbildes in der Diagnose des Keuchhustens hingewiesen.

Bei 55 von ihm untersuchten Kindern fand er regelmäßig eine Leukocytose mit relativer Lymphocytose in der 3. und 4. Krankheitswoche und stellte gleichzeitig fest, daß die Leukocytose mit der Intensität der Anfälle parallel lief. Er stützte sich dabei auf eine Mitteilung von Blumenthal, daß bei keuchhustenerkrankten Kindern im Urin eine reichliche Harnsäureausscheidung, bedingt durch den Zerfall der nucleinreichen Leukocyten, zu finden sei.

Diese ersten Befunde sind im Laufe der Zeit durch systematische Untersuchungen mit unterschiedlichem Urteil über die Brauchbarkeit des Blutbildes bestätigt und erweitert worden. Das gilt sowohl für die Bewertung der Gesamtleukocytenzahl, der Lymphocytose, der Kernverschiebung, der Eosinophilenzahl wie auch für die Bewertung des Blutbildes bei unkomplizierten wie komplizierten Erkrankungen. Schon bei der *Leukocytose* und der *absoluten Lymphocytose* wird der Zeitpunkt der Blutbildveränderungen verschieden angegeben. Cozzolino, Crombie, Fukushima, Hillenberg, Hjorth, Inaba u. Saito, Leitner, Schneider, Schulten, Skrivanelli, Tatafiore u. a. konnten eine absolute Lymphocytose bereits im *katarrhalischen Stadium*, Fasbender, Fröhlich, Soare, Golaesco u. Theodoresco, Göttche, Grumbach u. Kikuth, Helman, Hess, Paolucci, Reiche, Sauer, Thelander, Henderson u. Kilgariff, Wildtgrube u. a. erst im *Stadium convulsivum* nachweisen. Aber auch die erstgenannten Autoren erwähnen, daß das Blutbild mit Beginn des konvulsiven Stadiums noch charakteristischer wird. Lasch, Fischer u. Miemitz legen besonderen Wert auf die Errechnung der *absoluten Lymphocytenwerte*; eine relative Lymphocytose fehlte in ihrem, allerdings kleinen, Krankengut in etwa 72% der Fälle. Oberhoffer sieht als beweisend für eine Keuchhustenerkrankung im Säuglingsalter eine Gesamtleukocytenzahl von über 15000/mm³ Blut an.

Wenn nach Jaques das Blutbild in 80% gestattet, die Diagnose Keuchhusten zu stellen, so konnten dagegen Hansen u. Grube bei 33%, Friederiszick und Oberhoffer bei über 50% der untersuchten Keuchhustenkinder keine typischen Blutbildveränderungen finden.

Die Brauchbarkeit der Blutbildveränderungen hängt sicherlich vom *Alter* ab.

Hansen spricht von „häufigeren Versagern" im 1. Lebenshalbjahr und wieder vom 3. Lebensjahr ab. Leitner gibt das Alter, in dem die Diagnose zuverlässiger gestellt werden kann, von 3—6 Jahren an (s. auch Friederiszick). Fasbender hebt das 2. Lebensjahr besonders hervor.

Einzugehen wäre auch auf das Verhalten der *Kernverschiebung* bei unkompliziertem Keuchhusten.

Hansen u. Grube wie auch Hjorth vermißten bei ihren Untersuchungen regelmäßig, besonders bei jüngeren Kindern, eine Linksverschiebung im differenzierten Blutbild; diese soll erst in der 5.—6. Woche als Folge einer einsetzenden Regeneration des Knochenmarks auftreten. Eine Linksverschiebung im konvulsiven Stadium fanden Paulon u. Ferradas.

Bei eintretender Komplikation ändert sich das Verhalten der Kernverschiebung, worauf erst später eingegangen werden soll.

Wie verhalten sich die Eosinophilen beim Keuchhusten?

Leitner fand regelmäßig eine Zunahme in den ersten 3 Wochen der Keuchhustenerkrankung. Diese Eosinophilie blieb in einzelnen Fällen sogar wochenlang hindurch unverändert.

Kommt es bei einer Pertussiserkrankung zu *Komplikationen*, so ergeben sich daraus noch wesentliche *weitere Blutbildveränderungen*.

Nach Cohn, Damke, Friederiszick, Fukushima, Gajzago u. Göttche, Hansen u. Grube, Moritz u. Lackner, Wildtgrube u. a. führt eine den Keuchhusten komplizierende Pneumonie zu einer ausgesprochenen Leukocytose mit einer Erhöhung der polynucleären Zellen und zu einer typischen Linksverschiebung. Inaba u. Saito und Frank bestätigen wohl, daß es bei hinzutretender Pneumonie zu einer weiteren Erhöhung der Leukocyten kommt, die relative Lymphocytose aber bestehen bleibt. Auch bei der *Encephalopathie* sei meist eine Erhöhung der Gesamtleukocytenzahl wie auch der Lymphocytenwerte neben einer ausgeprägten Kernverschiebung zu beobachten. Hillenberg und Thieman vermißten dagegen bei Encephalopathien oftmals eine Lymphocytose.

Über das Verhalten des Blutbildes bei *Mischinfektion* wie etwa des Keuchhustens mit Masern, Windpocken oder mit Virusgrippe, Otitis media usw. sind in der Literatur nur wenige systematische Untersuchungen niedergelegt.

Cohn, Friederiszick, Thelander, Henderson u. Kilgariff fanden ein Zurückgehen der Keuchhustenleukocytose bei einer Mischinfektion von Keuchhusten mit Masern. Dies bestätigte auch Döhler.

Auf einen Zusammenhang zwischen *Bluteosinophilen* und dem klinischen Gesamteindruck weisen Timár, Szabó u. Káldor, Russo u. Faddetta, Lorenz u. a. hin.

Aus ihren Untersuchungen geht hervor, daß es bei schweren Krankheiten zu einem Absinken der eosinophilen Zellen im peripheren Blut und zu einem Wiederanstieg in der Rekonvaleszenz kommt.

Auf die sog. interstitielle pertussoide eosinophile Pneumonie des Säuglings wird unten noch einzugehen sein.

Eine *prognostische Bedeutung* schreiben dem Blutbild Menger, Friederiszick u. a. zu.

So soll etwa eine Leukocytose von 40000/mm³ Blut im 1. Lebenshalbjahr, von 60000/mm³ Blut im 2. Lebenshalbjahr und von über 60000/mm³ Blut im Spielalter prognostisch ungünstig sein (Menger). Auch Leitner betont, daß höhere Leukocytenwerte oftmals auf eine Komplikation hindeuten; die maximale Leukocytenzahl bei unkomplizierter Pertussis wird von ihm mit 30000—50000/mm³ Blut angegeben. Allerdings sollen auch niedrigere Leukocytenzahlen bei komplizierter Pertussis prognostisch ungünstig sein. Seitz hat Höchstwerte bis zu 192000 Leukocyten/mm³

Blut, Mikulovski 195000/mm³ Blut, Abt 213330/mm³ Blut, Huber, Lamy u. Dreulle 233000/mm³ Blut, Mitschell u. Friedman 233600 pro mm³ Blut beobachtet.

Ziemlich einheitlich ist die Ansicht, daß sich das *Blutbild* bei unkomplizierter Pertussis nach etwa 9—10 Wochen *normalisiert*, dabei soll auch parallel der Hyperlymphocytose die Infektiosität anhalten (Camerer und Inaba).

Göttche schreibt aus diesem Grunde dem Blutbild die Möglichkeit einer „Aktivitätsdiagnose" zu — weniger dem positiven bakteriologischen Befund — da er noch in der 11. Krankheitswoche B. pertussis feststellen konnte. Ein solcher Nachweis gelang im übrigen auch Mommsen und Bennthoidt-Thomsen (zit. n. Göttche).

Die Meinungen über die *Entstehung* der pertussisbedingten absoluten Lymphocytose und über die Rolle, die dabei das Knochenmark spielt, sind noch geteilt. Hansen u. Müller-Rentzsch sowie van Oye fanden in der akuten Phase des Keuchhustens stets eine Zellverarmung im Knochenmark bei gleichzeitiger Leuko-Lymphocytose im peripheren Blutbild. Diese Lymphocyten können also nicht aus dem lymphoiden Gewebe des Knochenmarks stammen.

Zur Frage, wodurch diese Lymphocytenvermehrung bedingt sei, verweist Lanman auf die Rolle der Lungen beim Leukocytengenerationswechsel. Weisberger u. Mitarbeiter konnten nämlich in Tierversuchen nachweisen, daß markierte Lymphocyten von den Lungen abgefangen werden. Da nun bei der Keuchhustenerkrankung meist eine Lungenbeteiligung vorliege, soll der übliche Leukocytenabbau gehemmt sein (zit. n. Hansen). Ebenso wie diese Vorstellung ist auch die These von Marie, Sée u. Hebert, daß die Lymphocyten von den peribronchialen lymphocytären Infiltraten in der Keuchhustenlunge gebildet werden — wie auch Hansen betont —, wenig überzeugend.

Binder u. Göbel versuchten mit einer histologischen Untersuchung von makroskopisch unauffälligen (intraabdominalen und peripheren) Lymphknoten bei an Pertussis verstorbenen Kindern die Ursache der Lymphocytose im peripheren Blutbild aufzuklären. Sie fanden die Lymphknoten zum größten Teil leer und zellarm. Die Lymphfollikel waren verkleinert, in einzelnen Fällen sogar verschwunden, der Lymphocytengehalt stark vermindert. Die genannten Autoren schließen sich der Meinung von Camerer u. a. an, daß die pertussisbedingte absolute Lymphocytose durch Endotoxine und gewisse Eiweißbestandteile der Bordetella pertussis bedingt sei. Über eine Vermittlung der Nervenbahnen auf die Lymphknoten käme eine Entleerung von reifen Lymphocyten zustande.

Auf die *Ursache der Eosinophilie* ging in letzter Zeit u. a. Voorhorst ein. In tierexperimentellen Untersuchungen an Mäusen fand er 3 Formen der Eosinophilie, von denen er eine als „Pertussistyp" bezeichnet. Am 3. Tag nach der Injektion einer Bordetella pertussis-Aufschwemmung beobachtete er eine starke Bluteosinophilie, der keine Knochenmarkseosinophilie vorausging.

Naheliegend ist auch die Frage, ob die Heranziehung der *Senkungsgeschwindigkeit* der roten Blutkörperchen für die Keuchhustendiagnose brauchbar sei.

Auch hier finden wir in der Literatur sehr unterschiedliche Auffassungen niedergelegt. Deshalb sei kurz auf die Blutsenkung eingegangen. Rohr u. Krieger fanden

bei 86% der untersuchten Kinder mit *unkompliziertem Keuchhusten* im Frühstadium und im Stadium convulsivum eine *verlangsamte* Senkungsgeschwindigkeit. Diese Feststellung bestätigten FASBENDER und CAMERER insofern, als nach ihrer Ansicht eine Beschleunigung zu den Seltenheiten gehöre. Eine verlangsamte Blutsenkung im katarrhalischen Stadium erwähnen MORITZ u. LACKNER, HELMCHEN und AMORE. PORCELLI hingegen fand, dem widersprechend, eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit im Mittel von 44 n. W. CHATTÁS hat eine Verlangsamung „fast nie" beobachtet und SAINZ DE LOS TERREROS fand eine solche fast nur zu Krankheitsbeginn.

Einig ist man sich darüber, daß es bei *Komplikationen* zu einer *Senkungsbeschleunigung* kommt. ROHR u. KRIEGER glauben jedoch, daß dann die Senkungsbeschleunigung viel rascher zur Norm zurückkehre, als man nach der Schwere der Komplikationen erwarten würde. Solch ein schneller Rückgang konnte von FASBENDER u. a. nicht beobachtet werden.

Das Krankengut

Wir untersuchten insgesamt 319 an Keuchhusten erkrankte Kinder, die im Zeitraum von 1958—1960 in unserer Klinik stationäre Aufnahme fanden. Bei jedem Kind wurden mindestens 3 Blutbilder in einem 8tägigen Abstand angefertigt und nach der Schillingschen Methode ausgewertet. Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen nach WESTERGREN wurde zum gleichen Zeitpunkt bestimmt.

FASBENDER errechnete den Senkungsdurchschnittswert der Senkungsgeschwindigkeit pro Stunde nach der Formel $\frac{a+\frac{b}{2}}{2}$.

Dabei wäre a das Senkungsergebnis nach 1 Std, b das nach 2 Std. Demnach wäre der Durchschnittswert einer Senkung von 8/16 mm n. W. mit 8 mm zu errechnen.

Tabelle 1. *Normalwerte des weißen Blutbildes (*OCKLITZ *nach* BROCK, GEIGY *und* FANCONI-WALLGREN)

	Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkinder
Gesamtleukocytenzahl	15—30000	8—12000	8—10000	6—8000
Neutrophile	60%±5%	30%±5%	40—50%±5%	55%±5%
	1. Kreuzung 6.—7. Tag		2. Kreuzung 4.—5. Jahr	
Lymphocyten	30%±5%	60%±5%	50—40%±5%	35%±5%
Monocyten	15%			
KVJ (obere Grenze der Norm)	1:5	1:6	1:8—1:10	1:12

Wir sind der Ansicht, daß bei der Berechnung des Mittelwertes der Blutkörperchensenkung besser nach der Formel $\frac{a+b}{2}$ verfahren wird.

Da die Normalwerte des weißen Blutbildes sehr unterschiedlich angegeben werden, diente uns als Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen eine Zusammen-

stellung nach BROCK, GEIGY und FANCONI-WALLGREN, die sich in unserer Klinik als brauchbar erwiesen hat (OCKLITZ) (Tabelle 1).

Einen Überblick über die Zusammensetzung unseres Krankengutes gibt Abb. 1. Man erkennt, daß eine Geschlechtsdifferenz fehlt und daß die

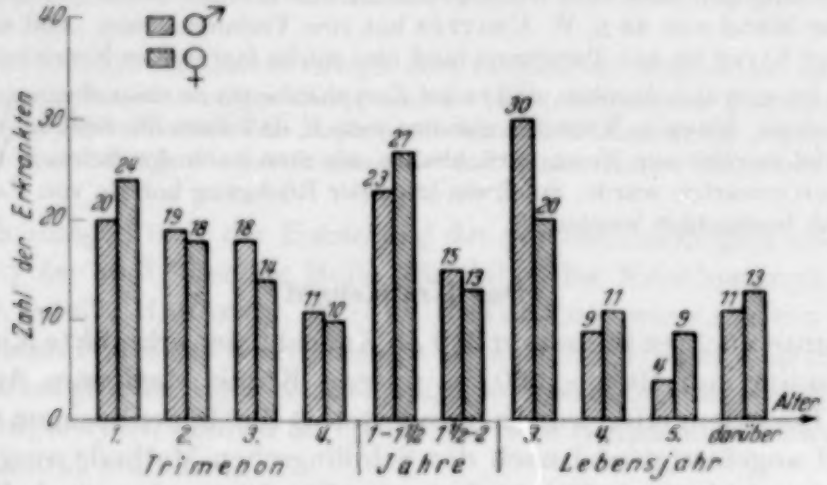


Abb. 1. Altersmäßige Aufteilung der 319 untersuchten Kinder

Hälfte der Kinder das 3. Lebenshalbjahr noch nicht überschritten hatte. Aus Abb. 2, der Aufschlüsselung nach jahreszeitlichem Auftreten der Erkrankungen, sehen wir, daß stationäre Einweisungen am häufigsten in den Monaten Februar und Juli erfolgten, am wenigsten in den Monaten Oktober bis Dezember.

Abb. 2. Einweisungsmonate. Zahlen 1—12 gleichzusetzen mit Januar—Dezember

Um verwertbare Untersuchungsergebnisse zu erhalten, war es notwendig, Keuchhustenerkrankungen ohne Komplikationen von denen mit Komplikationen bzw. Begleiterscheinungen zu trennen. Aus Tabelle 2 ersehen wir die Zahlen der Keuchhustenfälle, bei denen es zu einer Komplikation oder Begleiterscheinung kam. *Pulmonale Komplikationen* (Pneumonien) traten zu rund 16% auf und zwar mit zunehmender Häufigkeit, je älter die Kinder waren. Im 1. Halbjahr 4 von 81, im 2. Halbjahr 7 von 53, im 2. Lebensjahr 13 von 78 und bei älteren Kindern 26 von 107. Damit soll aber nicht gesagt sein, daß besonders ältere Kinder zu pulmonalen Komplikationen prädisponiert sind, sondern daß diese Kinder häufiger erst bei Komplikationen in die Klinik eingewiesen wurden. Atelektasen, vorwiegend im Mittellappen, fanden sich in etwa 15% der Fälle, eine Encephalopathie in 1,25%, bei altersmäßig gleichmäßiger Verteilung. Über die anderen Komplikationen oder Begleiterkrankungen

Tabelle 2. *Keuchhustenkomplikationen und Begleiterkrankungen*

	1. Halbjahr	2. Halbjahr	2. Lebensjahr	Über 2 Jahre
Pneumonien	4	7	13	26
Bronchiolitis	2	—	1	—
Encephalopathie	1	1	1	1
Masern	1	10	6	15
Otitis media acuta	13	6	10	5
Varicellen	1	2	3	1
Virusgrippe (Typ A)	—	1	1	11
Angina follicularis	2	2	1	5
Scharlach	—	—	2	4
Rachendiphtherie	—	1	—	—
Mumps	—	1	—	—

orientiert die Tabelle 2. Von den 319 an Pertussis erkrankten Kindern verstarben insgesamt 8 Kinder (2,5%) und zwar 2 Kinder im Säuglingsalter, 5 im 2. Lebensjahr sowie 1 Kind im 4. Lebensjahr. Die uns noch interessierenden Daten aus den Krankengeschichten dieser verstorbenen Kinder seien kurz wiedergegeben:

Christian St., K. B. Nr. 418/591, 15 Monate. Nicht schutzgeimpft. *Bronchiolitis*, auch pathologisch-anatomisch bestätigt. Blutbild: Leukocyten 60400, davon Lymphocyten 50130, Eosinophile ∅, KVI 1 : 4, BKS 7/14.

Maritha S., K. B. Nr. 1315/591, 3 Mon. Pathologisch-anatomisch: konfluierende *Bronchopneumonie* des rechten Ober- und Mittellappens. Herdförmige Bronchopneumonie der übrigen Lungenteile. Aufnahmeblutbild: Leukocyten 50800, davon Lymphocyten 24380, Eosinophile 1524. Nach 8 Tagen: Leukocyten 28200, davon Lymphocyten 15510, Eosinophile 564, KVI 1 : 3, BKS 24/63.

Rainer A., K. B. Nr. 899/591, 3 Mon. Pathologisch-anatomisch: *interstitielle Pneumonie*. Blutbild: Leukocyten 13200, davon Lymphocyten 4620, Eosinophile 132, KVI 1 : 3,7, BKS 40/82.

Evelyn K., K. B. Nr. 168/591, 13 Mon. Nicht schutzgeimpft. Pathologisch-anatomisch: ausgedehnte, nahezu lappenfüllende *Bronchopneumonie* beider Unterlappen, auch auf die Oberlappen übergreifend. Aufnahmeblutbild (2 Tage vor Exitus letalis): Leukocyten 7400, davon Lymphocyten 6580, Eosinophile ∅, KVI 1 : 4,5, BKS 22/55. Kontrollblutbild nach 2 Tagen: Leukocyten 11300, davon Lymphocyten 7340, Eosinophile 226, KVI 1 : 5.

Silvia G., K. B. Nr. 229/591. *Pneumonie und Masern*, 14 Mon., 1malige DTP-Schutzimpfung vor etwa 1 Jahr. Pathologisch-anatomisch: nekrotisierende, mit Hämorrhagien einhergehende segmentale Pneumonie in beiden Unterlappen. Blutbild: Leukocyten 19900, davon Lymphocyten 10070, Eosinophile ∅, KVI 1:0,8, BKS 25/52.

Monika K., K. B. Nr. 263/591, *Pneumonie und Masern*, 2 Jahre. Unklar, ob schutzgeimpft. Pathologisch-anatomisch: Ausgedehnte Bronchopneumonie beiderseits mit Pleuritis. Hämorrhagische Bronchitis. Blutbild: Leukocyten 16000, davon Lymphocyten 2560, Eosinophile ∅, KVI 1:12, BKS 17/40.

Klaus P., K.B.Nr. 721/591, *Encephalopathie und abscedierende Pneumonie* im rechten Oberlappen, 13 Mon. 1mal Tussitropin 2 Tage vor stationärer Aufnahme

erhalten. Keine Sektion. Blutbild: Leukocyten 88000, davon Lymphocyten 60480, Eosinophile 880, KVI 1:3, BKS 38/64.

Susanne L., K.B.Nr. 1030/591, mit *Encephalopathie*. 3 Jahre, Tussitropin: 3 Injektionen, letzte 14 Tage vor stationärer Aufnahme. Obduktion von Eltern verweigert. Blutbild: Leukocyten 4400, davon Lymphocyten 1850, Eosinophile 88, KVI 1:3, BKS 9/24.

Aktiv immunisiert gegen (Diphtherie, Tetanus und) Pertussis waren insgesamt 107 Kinder (etwa 33%), davon waren 9% im Säuglingsalter, 11% im 2. Lebensjahr und 13,5% ältere Kinder. 22 Kinder hatten eine 1malige, 18 eine 2malige und 67 eine 3malige Schutzimpfung (DTP) erhalten. Eine Wiederholungsimpfung war nur bei Kindern erfolgt. Der kürzest zurückliegende Impftermin war 8 Tage, der längste 5 Jahre.

Eine *„therapeutische" Vaccination* mit „Tussitropin" hatten ambulant insgesamt 19 Kinder (etwa 6%) erhalten. Davon waren 8 Kinder im 1. Halbjahr, 1 Kind im 2. Halbjahr, 5 im 2. Lebensjahr und 5 Kinder älter als 2 Jahre. In 13 Fällen war 3mal und in 6 Fällen 1mal „Tussitropin" injiziert worden. Der kürzest zurückliegende Termin betrug 2 Tage, der längste 6 Wochen.

Ergebnisse

Wir haben uns bemüht, sämtliche Befunde zur Synopsis in Abb. 3 zusammenzufassen. Diese Abbildung gibt Durchschnittswerte (das arithmetische Mittel jeweils) wieder in 4 Altersklassen zu 3 verschiedenen Zeiten während der Erkrankung.

Wir sehen überall *3 Säulen zusammengefaßt*. Die ersten 3 Säulen stellen die Befunde im 1. Lebenshalbjahr, die zweiten 3 Säulen die des 2. Lebenshalbjahres und der 3. Säulenkomplex die des 2. Lebensjahres dar. Der 4. Säulenkomplex schließlich erfaßt alle älteren Kinder. Innerhalb der Säulenkomplexe nun wieder *bezeichnet die 1. Säule die Werte* zur Zeit der stationären Aufnahme, die 2. die Werte nach 8 Tagen und die 3. nach 14 Tagen.

Diese zu Säulenkomplexen geordneten Säulen betreffen nun in den 4 Waagerechten folgendes:

1. die Leuko- und Lymphocyten in Absolutwerten/mm³ (oberste Waagerechte),
2. den Kernverschiebungsindex nach Schilling (2. Waagerechte). Der Kernverschiebungsindex wurde wie folgt errechnet:

$$\text{KVI} = \frac{\text{Myelocyten} + \text{Jugendliche} + \text{Stabkernige}}{\text{Segmentkernige}} = \frac{1}{x},$$

3. die Eosinophilen in Absolutwerten/mm³ (3. Waagerechte),
4. die BKS-Durchschnittswerte (4. Waagerechte).

Liest man die Abb. 3 in den Senkrechten, so geben die Kolumnen die Werte der unkomplizierten Pertussis wieder, daneben die der Pertussispneumonie. Es schließen sich an die Werte bei einer begleitenden Bronchiolitis, einer Encephalopathie, bei Masern, Otitis media, Windpocken- und Virusgrippe. Die Zahlen geben jeweils die Einzeluntersuchungen wieder, auf denen die Durchschnittsberechnung basierte.

Bei *unkomplizierten Pertussiserkrankungen* fanden wir in allen Altersstufen eine Leukocytose mit einer absoluten Lymphocytose, die im

Kleinkindesalter ausgeprägter war als im Säuglingsalter. Zu einer Abnahme der Leukocyten- und Lymphocytenwerte kam es, vom Alter unabhängig, nach 8 bzw. 14 Tagen.

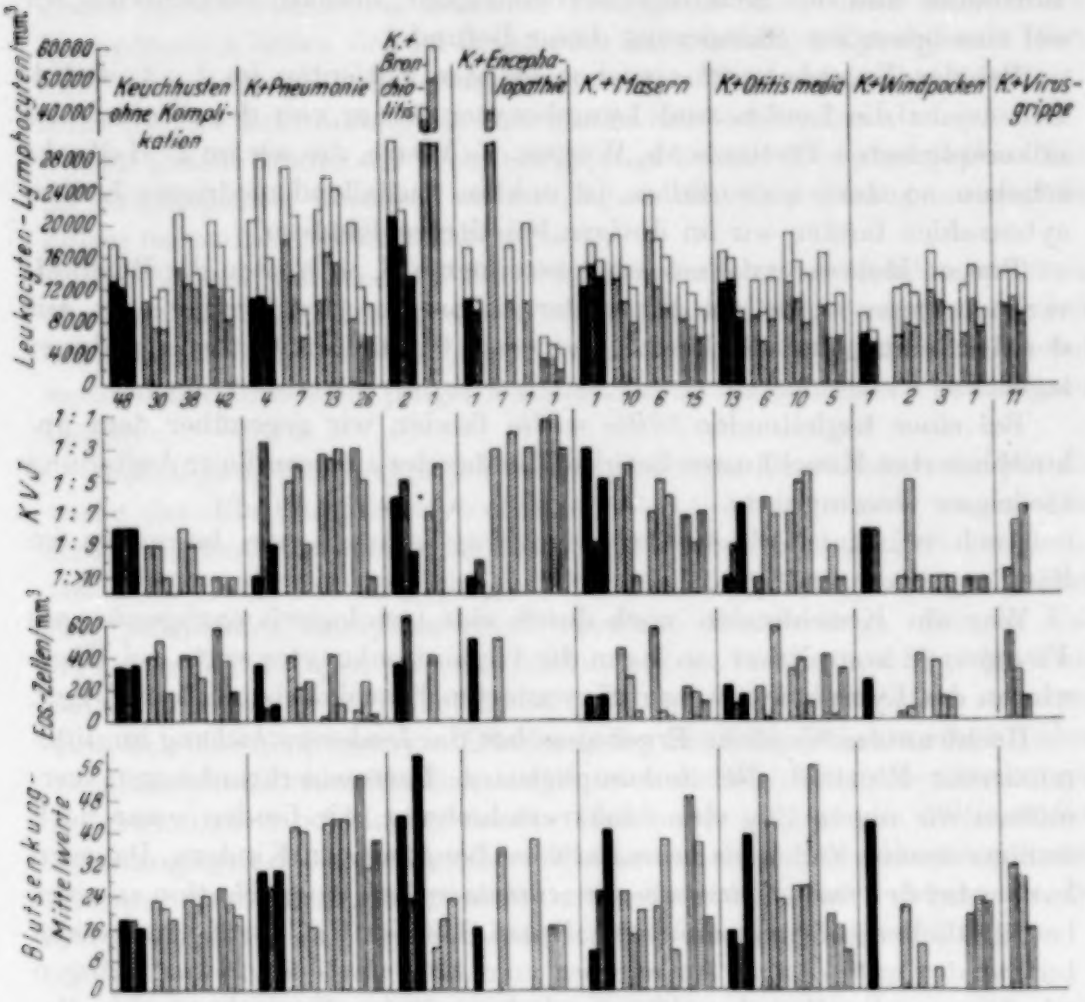


Abb. 3. Das weiße Blutbild und die Blutsenkungsgeschwindigkeit bei Keuchhusten mit und ohne Komplikation (s. Text)

Anders liegen die Verhältnisse bei einer hinzutretenden pulmonalen Komplikation, der *Pneumonie*. Hier sahen wir in allen Altersstufen einen noch weiteren beträchtlichen Anstieg der Leukocyten, während sich die Lymphocytenwerte nur unwesentlich erhöhten. Weiterhin fiel besonders der starke Leukocytenanstieg im 1. Lebenshalbjahr auf. Mit Abklingen der Pneumonie trat dann die relative Lymphocytose wieder in den Vordergrund. Den 8- bzw. 14tägigen Leukocyten- und Lymphocytenrückgang fanden wir nicht so ausgeprägt wie bei der unkomplizierten Pertussis, die Hyperleukocytose hielt länger an.

Sehr hohe Leukocytenwerte und besonders hohe absolute Lymphocytenzahlen beobachteten wir bei der *Bronchiolitis*. Da aber die Zahl der

Bronchiolitiden sehr niedrig liegt, darf dieser Befund nur erwähnt, nicht aber verallgemeinert werden.

Bei *Atelektasen* fanden wir keine wesentlichen Veränderungen des Blutbildes und der Senkungsgeschwindigkeit, deshalb verzichteten wir auf eine besondere Skizzierung dieser Befunde.

Bei der *Encephalopathie* wichen bei den Patienten im 1., 3. und 4. Lebensjahr die Leuko- und Lymphocyten kaum von den Werten der unkomplizierten Pertussis ab. Warum die Werte, die wir im 2. Halbjahr erhoben, so stark herausfallen, ist unklar. Auffallend niedrigere Leukocytenzahlen fanden wir im übrigen bei älteren Kindern.

Traten *Masern* und Pertussis zusammen auf, so wichen die Blutbildveränderungen kaum von denen der unkomplizierten Pertussis ab, mit der Ausnahme, daß die Leukocytenwerte bei älteren Kindern niedriger lagen.

Bei einer begleitenden *Otitis media* fanden wir gegenüber dem unkomplizierten Keuchhusten bei gleichbleibender altersmäßiger Aufteilung niedrigere Gesamtwerte.

Auch bei einer *Windpockenerkrankung* konnten wir, besonders im Säuglingsalter, niedrigere Leuko- und Lymphocytenwerte auszählen.

War ein Keuchhusten noch durch eine (serologisch nachgewiesene) *Virusgrippe* kompliziert, so lagen die Gesamtleukocytenwerte bei Überwiegen der Lymphocyten im differenzierten Blutbild ebenfalls niedriger.

Recht unterschiedliche Ergebnisse bot die *Linksverschiebung* im differenzierten Blutbild. Bei unkomplizierten Pertussiserkrankungen vermißten wir regelmäßig eine Linksverschiebung, wir fanden sogar noch weniger unreife Zellen als normalerweise bei gesunden Kindern. Dagegen kam es bei der *pulmonalen oder der zentralnervösen* Komplikation zu einer beträchtlichen Linksverschiebung. Dabei fällt auf, daß der Kernverschiebungsindex mit geringen Ausnahmen vom Alter unabhängig war. Bringen wir dagegen den Kernverschiebungsindex mit den Normalwerten in Beziehung (Tabelle 1), so fanden wir im Kleinkindesalter eine ausgeprägtere Linksverschiebung als im Säuglingsalter. Die Kernverschiebung ging mit der Intensität der Erkrankung parallel und wurde mit Erreichung der Akme deutlicher, nach Besserung geringer.

Eine ähnliche, wenngleich nicht so starke Kernverschiebung trat bei einer hinzukommenden *Bronchiolitis* auf. Bei der *Keuchhustenencephalopathie* fanden wir — mit Ausnahme des 1. Lebenshalbjahres — eine sehr erhebliche Linksverschiebung. Sie war bei älteren Kindern sogar noch intensiver ausgeprägt als bei gleichaltrigen Kindern mit pulmonalen Komplikationen. Eine begleitende *Masernerkrankung* setzt in jedem Lebensalter eine, wenn auch gering ausgeprägte, Linksverschiebung durch. Nicht so deutlich wurde die Kernverschiebung bei einer *Otitis media*, blieb unverändert bei zusätzlicher *Windpockenerkrankung*, und nur bei

der *Virusgrippe* kam es nach 8 bzw. 14 Tagen zu einer geringen Linksverschiebung.

Bei *unkompliziertem Keuchhusten* fanden wir fast immer *eosinophile Zellen* im differenzierten Blutbild. Bei Hinzutreten einer *pulmonalen* Komplikation ließen sich zu Beginn der Erkrankung im peripheren Blut zwar noch eosinophile Zellen nachweisen, ihre Zahl nahm aber mit Fortschreiten der Erkrankung bis zum gänzlichen Schwinden ab.

Das gleiche fanden wir recht ausgeprägt bei der *Encephalopathie*. Nur im Säuglingsalter konnten wir zu Beginn der Erkrankung eosinophile Zellen im peripheren Blut nachweisen.

Bei *Masern*, während des Keuchhustens aufgetreten, fanden wir etwa ähnliche Verhältnisse wie bei der unkomplizierten Pertussis, ebenso bei *Otitis media* und bei *Virusgrippe*, während sich eosinophile Zellen bei zusätzlichen Varicellen junger Patienten mehr als bei älteren nachweisen ließen.

Auffällig ist, daß bereits bei *unkompliziertem Keuchhusten* die Mittelwerte der Blutkörperchen-*Senkungsgeschwindigkeit* erhöht waren. Die Erhöhung verlief proportional mit dem Alter und blieb längere Zeit konstant. Zu einer weit ausgeprägten Senkungsbeschleunigung kam es bei den *pulmonalen* Komplikationen, ebenfalls altersbedingt. Bei der *Encephalopathie* dagegen war die Senkung nicht immer beschleunigt. Nur bei denjenigen unserer Fälle, die im 2., 3. und 4. Lebenshalbjahr standen, fand sich eine nennenswerte Erhöhung der Senkung. Stärker erhöht, aber ebenfalls altersunterschiedlich, zeigten sich die Mittelwerte der Senkungsgeschwindigkeit bei hinzutretender *Masernerkrankung* oder *Otitis media*. Allerdings galt das nicht für ältere Kinder mit einer Mittelohrerkrankung, hier war die Senkung kaum erhöht. *Windpocken* führten ebenso wie die *Virusgrippe* nur zu einer unwesentlichen Senkungsbeschleunigung.

Besprechung der Befunde

Die Leuko-Lymphocytose muß nicht immer parallel der Schwere der Erkrankung verlaufen. Auch bei schwereren Fällen lagen mitunter die Leukocytenwerte relativ niedrig. Ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen der Leukocytose und der Anzahl und Intensität der Keuchhustenanfälle konnten wir nicht feststellen. Wir haben gesehen, daß es beim *unkomplizierten Keuchhusten* im konvulsiven Stadium fast immer zu einer Leukocytose und absoluten Lymphocytose ohne Linksverschiebung bei nur gering erhöhter Blutsenkung kam. Außerdem waren zu Beginn der Erkrankung im differenzierten Blutbild meist eosinophile Zellen nachweisbar. Die Blutbildveränderungen waren im Kleinkindesalter ausgeprägter als im Säuglingsalter. Einen Leukocytenanstieg über 12000/mm³ Blut wiesen 64% sämtlicher Kinder auf. Der prozentuale Anteil der einzelnen Altersgruppen an diesen erhöhten Werten ist in Tabelle 3 dargestellt.

Aus der Tabelle 3 ist ersichtlich, daß wir auch, wie HANSEN, im 1. Lebenshalbjahr „häufigere Versager", dagegen im 2. Lebensjahr, wie FASBENDER, die zuverlässigsten Werte beobachteten. An Leukocytenhöchstwerten fanden wir:

a) bei unkompliziertem Keuchhusten:

1. Halbjahr	29200/mm³ Blut
2. Halbjahr	22700/mm³ Blut
3. u. 4. Halbjahr	44000/mm³ Blut
über 2 Jahre	48000/mm³ Blut

b) bei pulmonalen Komplikationen (Pneumonien):

1. Halbjahr	34400/mm³ Blut
2. Halbjahr	39200/mm³ Blut
3. u. 4. Halbjahr	66000/mm³ Blut
über 2 Jahre	77600 mm/³ Blut

Hieraus ist ersichtlich, daß auch beim unkomplizierten Keuchhusten hohe Gesamtleukocytenwerte auftreten können. Eine beginnende oder bereits eingetretene *pulmonale Komplikation* — die Pneumonie — prägte sich im Routineblutbild mit einer weiteren Zunahme der Gesamtleukocytenzahl aus bei Überwiegen der neutrophilen, regelmäßig linksverschobenen Zellen. Die eosinophilen Zellen nahmen zahlenmäßig ab, die Senkung wurde beschleunigt und hielt längere Zeit an.

Auffallend war bei der Pneumonie der starke Leukocytenanstieg im 1. Lebenshalbjahr ohne wesentliche Zunahme der Lymphocyten. Diese mehr neutrophile Hyperleukocytose, die sich offenbar beim Keuchhusten da einstellt, wo sich eine Pneumonie entwickelt, entspricht auch der

Tabelle 3. *Anzahl der Kinder mit einer Gesamtleukocytenzahl über und unter dem Grenzwert von 12000/mm³*

	Anzahl	Davon Kinder mit einer Gesamtleukocytenzahl	
		unter 12000	über 12000
1. Lebenshalbjahr	48	52%	48%
2. Lebenshalbjahr	30	37%	63%
2. Lebensjahr	38	18%	82%
Kinder über 2 Jahre	42	33%	67%
	158	36%	64%

Lehre vom Antagonismus septischer und lymphotroper Erkrankungen im Blutbild (SCHILLING). Würde sich keine neutrophile Hyperleukocytose einstellen, so wäre nach SCHILLING

„die Pneumonie gar keine Komplikation, sondern eine bösartige Steigerung des Pertussisinfektes oder die Lymphotropie des Pertussiserregers ist so stark, daß auch ein schwerer septischer Reiz sie nicht zu durchbrechen vermag bzw. ist das Myelon so gehemmt, daß der höhere Reiz sich nur im Lymphapparat auswirken kann."

Durch unsere Untersuchungen können wir diese Vermutung von Schilling, daß bei einer Pertussispneumonie die Lehre von Antagonismus septischer und lymphotroper Erkrankungen auch Gültigkeit hat, bestätigen. Nur wenige Autoren wie z. B. Inabo u. Saito, Frank u. a. sind der Meinung, daß eine pulmonale Komplikation zu keiner neutrophilen Hyperleukocytose führt.

Sehr hohe Leuko- und Lymphocytenwerte fanden wir bei *Bronchiolitiden*, wobei im differenzierten Blutbild die Lymphocyten überwogen. Zu einer zusätzlichen Leukocytose braucht es, wie wir gesehen haben, bei einer *Encephalopathie* nicht zu kommen, dagegen aber zu einer Linksverschiebung und zu einer Verminderung der eosinophilen Zellen. Eine Senkungsbeschleunigung muß offensichtlich nicht immer auftreten.

Auch bei einer zusätzlichen *Masernerkrankung* kam es zu keiner weiteren Leuko-Lymphocytenvermehrung, vielmehr unterschieden sich die Leuko-Lymphocytenwerte nicht von denen der unkomplizierten Pertussis, während bei älteren Kindern eine deutliche Leuko- und Lymphocytenverminderung eintrat. Wir stimmen damit, zumindest bei älteren Kindern, den Untersuchungen von Cohn, Friederiszick, Thelander, Henderson u. Kilgariff zu, daß Masern während eines Keuchhustens ebenso zu einer Leukopenie führen, wie es allgemein bei einer Masernerkrankung üblich ist. Weiter kam es bei dieser Begleiterkrankung in jedem Lebensalter zu einer, wenn auch weniger ausgeprägten Linksverschiebung. Bei einer begleitenden *Otitis media* waren im differenzierten Blutbild mehr unreife Zellen nachweisbar als bei unkompliziertem Keuchhusten. Die Kernverschiebung war im Vergleich zur Masernerkrankung weniger ausgeprägt. Niedriger lagen die Leuko- und Lymphocytenwerte bei einer Mischinfektion von Pertussis und *Windpocken*. Eine Linksverschiebung blieb aus und die eosinophilen Zellen nahmen ab. Bei einer begleitenden *Virusgruppe* fanden sich niedrigere Gesamtleukocytenwerte bei Überwiegen der Lymphocyten, eine geringgradige Linksverschiebung und eosinophile Zellen im differenzierten Blutbild.

Wie Timár, Szabó u. Káldor, Russo u. Faddetta, Lorenz u. a. konnten auch wir eine Abhängigkeit zwischen den *eosinophilen Zellen* und dem klinischen Gesamteindruck feststellen. Auch fanden wir sehr häufig bei der unkomplizierten Keuchhustenerkrankung eosinophile Zellen im peripheren Blutbild, wie das bereits aus den von Leitner niedergelegten Untersuchungen hervorgeht. Eine hinzutretende Komplikation führte fast immer zur Abnahme der Bluteosinophilen, die bei schwererem Krankheitsablauf gänzlich verschwanden. Besonders bei der zentralnervösen Komplikation waren eosinophile Zellen nur selten nachweisbar.

In unserem Krankengut fanden wir einige Fälle, die in das von Botsztejn 1941 erstmalig beschriebene und von Biró erweiterte Krankheitsbild der *interstitiellen pertussoiden eosinophilen Pneumonie* hineinpassen würden. Da wir erst in letzter Zeit differentialdiagnostisch dieses Krankheitsbild bei einer Pertussiserkrankung in Erwägung zogen, ist es verständlich, daß die Zahl dieser Fälle in unserem Krankengut noch sehr gering ist. Eine Entscheidung darüber, ob diese bei der interstitiellen pertussoiden eosinophilen Pneumonie vorhandenen Merkmale nicht auch bei einer bakteriologisch bestätigten Pertussiserkrankung auftreten können, möchten wir noch offen lassen.

Nur in wenigen Fällen konnten wir die von Rohr u. Krieger regelmäßig gefundene verlangsamte *Blutsenkung*, öfter eine normale Blutsenkung (wie Cameren u. Fasbender), häufiger dagegen eine Senkungsbeschleunigung (wie Porcelli) nachweisen.

Bei *pulmonalen* Komplikationen kam es zu einer noch intensiveren Senkungsbeschleunigung, weniger bei *zentralnervösen* Komplikationen. Auch bei sonstigen Mischinfektionen mit *Masern, Otitis media* und *Virusgrippe* war die Senkungsgeschwindigkeit erhöht. Eine Abhängigkeit zwischen Senkungsbeschleunigung und Leuko-Lymphocytose war in der Regel nicht vorhanden, wohl aber bestanden gewisse Beziehungen zur Kernverschiebung. Bei ausgeprägter Linksverschiebung war meist auch die Senkung erheblich beschleunigt, allerdings trat diese Beziehung bei der Encephalopathie nicht so stark hervor.

Während Rohr u. Krieger eine raschere Rückkehr der Senkungsbeschleunigung zur Norm, als nach der Schwere der Komplikationen zu erwarten wäre, feststellten, fanden wir in unseren Fällen keine Beeinflussung der Senkungsbeschleunigung. Diese Beobachtung geht auch aus den Untersuchungsergebnissen von Fasbender hervor.

Zum Schluß möchten wir kurz auf die *medikamentöse Behandlung* eingehen. So wurden alle Kinder im 1. Halbjahr bei unkompliziertem Keuchhusten routinemäßig antibiotisch behandelt, daneben selbstverständlich auch alle Kinder, ohne Altersunterschied, bei Komplikationen bzw. Begleiterkrankungen. Als Antibioticum hat sich bei uns besonders das *Chloramphenicol* (Chlorontrin „Jenapharm") bewährt. Sehr nützlich erwies sich auch eine Kombination mit Corticoidpräparaten. Abraten möchten wir in jedem Fall von einer „therapeutischen" Vaccination und stimmen darin mit Hansen und Hille überein. Wir weisen in diesem Zusammenhang auf die beiden an einer Encephalopathie verstorbenen Kinder hin, die kurz zuvor eine „therapeutische" Vaccination erhalten hatten.

Zusammenfassung

Es wurden insgesamt bei 319 an Keuchhusten erkrankten Kindern, überwiegend im konvulsiven Stadium, Blutbild- und Blutsenkungsunter-

suchungen ausgeführt. Bei jedem Kind wurden mindestens 3 Blutbilder in 8tägigem Abstand angefertigt, nach der Schillingschen Methode ausgewertet und zugleich die Blutsenkungsgeschwindigkeit n. W. bestimmt. Unkomplizierte Keuchhustenerkrankungen wurden von solchen mit Komplikationen bzw. Begleiterkrankungen getrennt. Beim unkomplizierten Keuchhusten fand sich im konvulsiven Stadium in der Regel eine Leuko-Lymphocytose bei fehlender Linksverschiebung. Außerdem waren zu Beginn die Eosinophilen vermehrt und die Blutsenkungsgeschwindigkeit meist beschleunigt. Hinzutretende Komplikationen führten zu einer ausgeprägten Leuko- und Lymphocytose — mit Ausnahme der pulmonalen Komplikationen —, die sich durch eine neutrophile Hyperleukocytose charakterisierte. Stets fand sich eine Kernverschiebung, Blutsenkungsbeschleunigung und ein Rückgang der eosinophilen Zellen. Auf die Blutbildveränderungen bei hinzutretenden Masern, Windpocken, Otitis media und Virusgrippe wird eingegangen. Atelektasen führen zu keiner wesentlichen Veränderung des Blutbildes und der Senkungsgeschwindigkeit. Die Leuko- und Lymphocytose muß nicht immer parallel der Schwere der Erkrankung verlaufen. Auch in schweren Fällen lagen mitunter die Leukocytenwerte relativ niedrig. Ein Abhängigkeitsverhältnis der Leukocytose zur Zahl und Intensität der Keuchhustenanfälle ließ sich nicht feststellen.

Literatur

Abt, A. F.: Med. Clin. N. Amer. **14**, 1229 (1931); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **27**, 599 (1933).

Amore, G.: Pediatria Riv. **41**, 1484 (1933); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **29**, 19 (1934).

Bennholdt-Thomsen, C.: zit. bei F. Hansen.

Binder, L., u. Z. Göbel: Z. ges. inn. Med. **13**, 916 (1958).

Bibó, Z.: Helv. paediat. Acta **15**, 135 (1960).

Blumenthal: zit. bei J. Fröhlich.

Botsztejn, A.: Ann. paediat. (Basel) **28**, 157 (1941); zit. bei Z. Bibó.

Brock, J.: Biologische Daten für den Kinderarzt. Bd. 1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954.

Camerer, W.: Z. Kinderheilk. **60**, 371 (1939).

Chattás, A.: Kinderärztl. Prax. **7**, 345 (1936).

Cohn, E.: Dtsch. med. Wschr. **47**, 1357 (1921).

Crombie: zit. bei W. Lasch.

Cozzolino: Pediatria 762 (1924); zit bei Ph. Leitner.

Damke, R.: Inaug.-Dissertation Rostock 1958.

Döhler, J.: Inaug.-Dissertation Berlin 1960.

Fanconi, G., u. A. Wallgren: Lehrbuch der Pädiatrie. Basel: Schwabe 1950.

Fasbender, A.: Z. Kinderheilk. **54**, 595 (1933).

Ferradas, M. G.: Archives Cardiol. **14**, 338 (1933); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **28**, 629 (1934).

Frank, M.: Mschr. Kinderheilk. **43**, 420 (1929).

Friederiszick, F. K.: Z. Kinderheilk. **66**, 229 (1949).

Fröhlich, J.: Arch. Kinderheilk. **44**, 53 (1897).

Fukushima, M.: Orient. J. Dis. Infants **3**, 10 (1928); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **21**, 735 (1928).
Gajzago, D., u. O. Göttche: Mschr. Kinderheilk. **65**, 141 (1936).
Geigy, S.: Wissenschaftliche Tabellen. Basel 1953.
Göttche, O.: Mschr. Kinderheilk. **44**, 457 (1929).
— Kinderärztl. Prax. **12**, 174 (1941).
Grumbach, A., u. W. Kikuth: Die Infektionskrankheiten des Menschen u. ihre Erreger. Bd. I, Stuttgart: Thieme 1958.
Hansen, F., u. E. Grube: Kinderärztl. Prax. **22**, 49 (1954).
— u. W. Müller-Rentzsch: Mschr. Kinderheilk. **100**, 505 (1952).
Helman, H.: Amer. J. Dis. Child. **28**, 28 (1924); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **17**, 445 (1925).
— Arch. Pediat. **41**, 385 (1924).; ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **19**, 83 (1926).
Helmchen, H.: Z. Kinderheilk. **51**, 643 (1931).
Hess, R.: Z. Kinderheilk. **27**, 117 (1920).
Hille, H.: Münch. med. Wschr. **100**, 873 (1958).
Hillenberg, S.: Z. Kinderheilk. **37**, 222 (1923/24).
Hjorth, P.: Ugeskr. Læg. 369 (1936); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **32**, 264 (1937).
Huber, J., M. Lamy et Dreulle: Sang **14**, 487 (1941); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **40**, 21 (1943).
Inaba, I.: Z. Kinderheilk. **55**, 677 (1933).
— u. H. Saito: Z. Kinderheilk. **56**, 345 (1934).
Lanman et al.: Blood **5**, 1099 (1950); zit. bei F. Hansen.
Lasch, W., M. Fischer u. M. Miemitz: Jb. Kinderheilk. **108**, 337 (1925).
Leitner, Ph.: Jb. Kinderheilk. **121**, 166 (1928).
Lorenz, K.: Z. Kinderheilk. **84**, 154 (1960).
Marie, J., G. Sée et S. Hebert: Sem. Hôp. (Paris) **1952**, 335; ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **43**, 46 (1952).
Menger, W.: Z. Kinderheilk. **71**, 490 (1952).
Mikulovski, V.: Jb. Kinderheilk. **140**, 219 (1933).
Minkenhof, J. E., u. M. W. van der Kooi: Ned. T. Geneesk. 598 (1952); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **43**, 45 (1952).
Mitschell, A. G., and L. S. Friedmann: Arch. Pediat. **43**, 617 (1926); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **20**, 384 (1927).
Mommsen: zit. bei O. Göttche.
Moritz, D., et L. Lackner: Arch. Méd. Enf. **36**, 669 (1933).
Oberhoffer, G.: Z. Kinderheilk. **68**, 167 (1950).
Ocklitz, H. W.: Darstellung des normalen Hämogramms (nach Brock, Geigy und Fanconi-Wallgren) im Kolleg.
Odinet, J.: Sem. Hôp. (Paris) **1953**, 454.
Oye, E. van: Rev. belge. Path. **21**, 373 (1952); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **43**, 118 (1952).
Paolucci, A. G.: Clin. Pediat. **11**, 1127 (1929); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **24**, 129 (1930).
Paulon, S.: G. med. Osp. civ (Venezia) **2**, 298 (1928); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **23**, 192 (1930).
Porcelli, T.: Clin. Pediat. **34**, 241 (1952); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **43**, 313 (1952).
Reiche, E.: Z. Kinderheilk. **25**, 28 (1920).
Rohr, F., u. J. Krieger: Dtsch. med. Wschr. **11**, 964 (1930).
Russo, G., e S. Faddetta: Lattante **7**, 3 (1956); zit. bei K. Lorenz.

Sainz de los Terreros, C.: Arch. esp. Pediat. **17**, 289 (1933); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **28**, 483 (1934).
Sauer, L. W.: Amer. J. Dis. Child. **41**, 1327 (1931); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **25**, 780 (1931).
Schilling, V.: Praktische Blutlehre. Jena: Fischer 1949.
— Mitteilung an H. W. Ocklitz.
Schneider, R.: Münch. med. Wschr. 6 (1914); zit. bei Ph. Leitner.
Schulten, H.: Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Leipzig: Thieme 1939.
Seitz, R. P.: Amer. J. Dis. Child. **30**, 670 (1925); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **19**, 565 (1926).
Skrivanelli, N.: Liječn. Vjesn. **59**, 579 (1937); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **34**, 360 (1938).
Soare, J., M. Golaesco et A. Theodoresco: Arch. roum. Path. exp. Microbiol. **18**, 261 (1959); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **73**, 294 (1960).
Tatafiore, E.: Rimasc. med. **11**, 591 (1934); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **30**,130 (1935).
Thelander, H. E., H. G. Henderson and K. Kilgariff: J. Pediat. **2**, 288(1933); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **28**, 186 (1934).
Thieman, C.: Mschr. Kinderheilk. **22**, 471 (1922).
Timár, A., L. Szabó u. L. Káldor: Acta. med. Acad. Sci. hung. **4**, 65 (1953).
Voorhorst, R.: Allergie u. Asthma **5**, 276 (1959).
Weisberger u. a.: Blood **6**, 916 (1951); zit. bei F. Hansen.
Wildtgrube, F.: Z. Kinderheilk. **50**, 152 (1931).

Dr. F. Klimt, Berlin-Buch, Wiltbergstraße 50,
1. Kinderklinik im Städtischen Krankenhaus

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 440—454 (1961)

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Wien (Vorstand Prof. Dr. E. Lauda)

Zur Diagnostik abnorm mündender Lungenvenen

Von

R. Wenger, K. Hupka, E. Kriehuber und H. Mösslacher

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. Februar 1961)

Die abnorme Einmündung von Lungenvenen bleibt, besonders dann, wenn sie partiell ist, klinisch oft lange Zeit unerkannt. Bevor wir auf die Klinik und Diagnostik dieser Anomalie, die bei Angehörigen des männlichen Geschlechts etwas häufiger vorzukommen scheint[14], näher eingehen, sind einige *anatomische Vorbemerkungen* notwendig: Eine Deutung der abnormen Mündung von Lungenvenen in den rechten Vorhof bzw. verschiedene herznahe Gefäße aus der Entwicklungsgeschichte ist, wie Hayek zeigte, ohne Schwierigkeiten möglich. In bestimmten frühen Embryonalstadien findet man regelmäßig um die Lungenanlage und die Speiseröhre ein Gefäßnetz, das mit den Lungen- und Herzvenen zusammenhängt. Hayek fand auch noch bei menschlichen Embryonen von 18 mm Länge als Rest dieses Zusammenhanges eine Verbindung des Lungenvenenstammes mit den Venen um den Oesophagus.

Die verschiedenen Erscheinungsformen dieser Anomalie können auf anatomischer Grundlage in 2 Arten eingeteilt werden: erstens kann man, wie oben schon angedeutet, zwischen einer abnormen Einmündung aller Lungenvenen und einer solchen eines Teiles der Lungenvenen unterscheiden. Ein zweiter wichtiger Einteilungsgesichtspunkt ist der, ob die abnorme Lungenveneneinmündung allein vorhanden ist oder mit anderen Herz- und Gefäßanomalien gleichzeitig vorkommt. Der von manchen Autoren gebrauchte Ausdruck „Transposition der Lungenvenen" ist, wie Barthel in jüngster Zeit ausführte, aus entwicklungsgeschichtlichen Gründen abzulehnen. Er selbst verwendet die Bezeichnung „paradoxe Einmündung von Lungenvenen". Die abnorme Einmündung eines Teiles der Lungenvenen ist häufiger als die aller Lungenvenen. Die diesbezüglichen Zahlen zweier Autoren, die eine größere Zahl von Fällen aus der Literatur sammelten, sind 64 bzw. 57% für die partielle und 36 bzw. 43% für die totale abnorme Lungenveneneinmündung. (Smith, Brody). Bei Fehleinmündung aller Lungenvenen steht eine vena cardinalis sinistra persistens an erster Stelle der aufnehmenden Gefäße bzw. Herzteile (43%), der rechte Vorhof an zweiter (14%) und die obere Hohlvene mit

12% an dritter Stelle. Bei teilweiser Fehleinmündung steht der rechte Vorhof an erster Stelle[14, 33]. Neben den schon erwähnten Einmündungsorten werden in der Literatur als solche auch noch folgende Gefäße erwähnt: V. anonyma, V. hepatica, V. azygos, V. portae, untere Hohlvene, Sinus coronarius, V. intercostalis, V. bronchialis, V. jugularis, V. subclavia, V. gastrica, Ductus venosus Arantii[18, 28], Ductus lymphaticus[5, 8]. Die verschiedenen nach den Berichten der Literatur möglichen Einmündungsstellen sind in der Abb. 1 dargestellt.

Abb. 1. Schematische Darstellung der möglichen Einmündungsstellen abnormer Lungenvenen. *1* V. subclavia, *2* V. jugularis, *3* V. anonyma, *4* V. cava superior, *5* V. intercostalis, *6* V. azygos, *7* rechter Vorhof, *8* Sinus coronarius, *9* V. cava inferior, *10* V. cardinalis sinistra persistens, *11* V. bronchialis, *12* Ductus thoracicus, *13* V. hepatica, *14* Ductus venosus Arantii, *15* V. portae, *16* V. gastrica sinistra

Bei der partiellen Lungenvenenfehleinmündung bevorzugt die Vene des rechten Oberlappens die Vena cava superior, die des linken Oberlappens die Vena anonyma sinistra als Einmündungsstelle[20]. Nach Goerttler erfolgt in über $^1/_3$ der autoptisch gesicherten Fälle die Einmündung in die obere Hohlvene. Ganz allgemein überwiegen unter den abnorm einmündenden Venen die der Oberlappen[33].

Man findet häufig eine Unterentwicklung jener Lungenabschnitte, deren Blut abnorm abgeleitet wird. Außerdem werden auch Hypoplasie des Bronchialbaumes, einzelner Lungenarterien sowie eine Verkleinerung einer Thoraxhälfte beobachtet[29]. Die häufigste gleichzeitig vorkommende Fehlbildung ist der Vorhofseptumdefekt. Er scheint in mehr als der Hälfte der Fälle vorzukommen[15, 33]. Besonders häufig findet man diese

Fehlbildung bei abnormen Lungenvenen der rechten Seite. Bei dem sogenannten „hohen Vorhofseptumdefekt", der oberhalb des foramen ovale gelegen ist, kann man in den meisten Fällen eine abnorme Mündung der rechten Lungenvenen beobachten.

Eine abnorme Drainage der rechten Lunge ist etwa 6mal häufiger als die der linken[6]. Es ist interessant, mit diesen Zahlen, die vorwiegend von anatomischen Untersuchungen herrühren, die Häufigkeitszahlen zu vergleichen, mit denen abnorme Lungenvenen in chirurgischen Statistiken, die sich auf Vorhofseptumdefektoperationen beziehen, auftreten. Zwei derartige Aufstellungen lassen abnorme Lungenvenen in 17 bzw. 19% der Fälle aufscheinen[13, 33]. Da bei Vorhofseptumdefektoperationen zwar genau nach abnormen Lungenvenen gesucht wird, andererseits aber solche, die in herzfernere Gefäße einmünden, nicht entdeckt werden können, beziehen sich diese Zahlen nur auf herznahe Einmündungsstellen. Von sonstigen zusätzlichen Fehlbildungen scheinen eine persistierende Vena cardinalis sinistra[5], ein Ventrikelseptumdefekt bzw. ein offener Ductus Botalli besonders häufig vorzukommen[15].

Pathophysiologisch betrachtet wird bei der abnormen Einmündung von Lungenvenen mit Sauerstoff angereichertes Blut unnötigerweise neuerlich durch die Lungen geleitet und daher nicht entsprechend ausgenützt. Andererseits kommt es dadurch zu einer Überlastung des rechten Herzens, die durch die vermehrte Volumenarbeit bedingt ist. Die Menge des in abnormer Weise geleiteten Blutes ist ceteris paribus der Zahl und Größe der Lungenlappen, von denen die betreffenden Venen Blut ableiten, proportional. Ein gleichzeitig vorhandener Vorhofseptumdefekt bedeutet bei größenmäßig unbedeutender abnormer Einmündung von Lungenvenen (L.V.) lediglich einen zusätzlichen Links-Rechts-Shunt, während er bei überwiegender oder völliger Fehleinmündung der L.V. zur Erhaltung des Lebens notwendig ist, da nur durch ihn (ebenso wie durch einen Ventrikelseptumdefekt oder einen offenen Ductus Botalli) arterialisiertes Blut in die linke Herzhälfte und damit in den arteriellen Kreislauf zu gelangen vermag. Abnorm einmündende Lungenvenen können, wie Schmidt ausführt, bei gleichzeitiger Pulmonalstenose als erschwerender, bei Transposition der großen Gefäße als korrigierender Faktor wirksam werden. Es sei schließlich noch darauf hingewiesen, daß bei abnormer L.V.-Einmündung in die untere Hohlvene eine größere Menge von Lungenvenenblut durch einen Vorhofseptumdefekt (falls vorhanden) geleitet wird, als bei Einmündung in die obere Hohlvene[39, 40].

Was die *Klinik der vollständigen Lungenvenenfehleinmündung*[32] anbelangt, sei festgehalten, daß die Sterblichkeit im Säuglingsalter sehr groß ist. So beträgt sie nach Keith im 1. Lebensjahr 80%, wobei der Tod, falls kein Vorhof-(oder Ventrikel-)Septumdefekt vorhanden ist, in der Mehrzahl der Fälle auf den Verschluß des Ductus arteriosus Botalli zurück-

zuführen sein dürfte. Von 37 von Brody aus dem Schrifttum gesammelten Fällen lebten nur 2 länger als 6 Monate. Andererseits wird auch über Patienten berichtet, die das Erwachsenenalter erreichten[8, 11], darunter auch über einen 42jährigen Patienten[35], eine Patientin, die 2 Entbindungen gut überstand[15] sowie über einen 24jährigen Soldaten[30]. Viele dieser Patienten, die das Säuglings- bzw. Kindesalter überleben, weisen keine oder nur geringe Symptome auf und sind insbesondere nicht bzw. erst im terminalen Stadium cyanotisch[1, 8, 11, 41]. In einer Gruppe von 6 Fällen war bei 2 Patienten kein Geräusch über dem Herzen zu hören[46]. Es sei noch darauf hingewiesen, daß in einem Fall von Einmündung aller Lungenvenen in die Vena gastrica sinistra der Tod am 3. Lebenstag durch Ruptur von Oesophagusvaricen erfolgte[26].

Eine teilweise Fehleinmündung von Lungenvenen bleibt klinisch sehr häufig unerkannt. Es konnte gezeigt werden, daß dabei auch der Druck im rechten Ventrikel vielfach nicht erhöht ist[24]. Wenn nur die Lungenvenen einer Lunge abnorm einmünden bzw. der Durchmesser der abnorm mündenden Gefäße 50% des Gesamtdurchmessers der L.V. nicht überschreitet, haben die Patienten meist keine Beschwerden, es kommt dann häufig zu keiner kardialen Dekompensation und die Lebenserwartung ist vielfach nicht beträchtlich herabgesetzt[7, 34]. So wurde aus der Literatur der Fall einer 86jährigen Frau bekannt[34].

Die *Diagnose* dieser Anomalie stützt sich in manchen Fällen auf das Röntgenbild. Man sieht bei abnormer Einmündung von rechten Lungenvenen in die untere Hohlvene im rechten medialen Unterfeld komma-, sichel- oder halbmondförmige Schatten, die den abnorm einmündenden Lungenvenen entsprechen[10, 18, 35, 38] (Tomographie). Die Rechtshypertrophie des Herzens ist diagnostisch ein vieldeutiges Zeichen, das die Diagnose lediglich zu unterstützen vermag. Grundsätzlich gibt die Herzkatheteruntersuchung bei Vorliegen abnormer L.V. die meisten Aufschlüsse: Eine Sondierung der L.V. ist in vielen Fällen möglich. Das aus diesen Gefäßen gewonnene Blut zeigt eine hohe Sauerstoffsättigung, die, wenn kein Rechts-Links-Shunt vorliegt, der der Arterien entspricht. Eine höhere Sauerstoffsättigung in einem Hohlvenengebiet, im Sinus coronarius oder einer Vena cardinalis persistens erweckt den begründeten Verdacht auf das Einmünden einer oder mehrerer Lungenvenen in diesen Bereich. Allerdings ist im Falle der unteren Hohlvene zu bedenken, daß dort auch normalerweise oft etwas höhere Sauerstoffsättigungen gefunden werden. Eine Differenz von 1 Vol.-% Sauerstoff kann im allgemeinen als signifikant gelten. Es sei auch auf die Angiokardiographie hingewiesen, mit deren Hilfe gleichfalls eine Darstellung abnormer L.V. möglich ist. Wenn diese in den Sinus coronarius einmünden, kann man im angiokardiographischen Bild an der betreffenden Stelle eine aneurysmaähnliche Erweiterung des Sinus feststellen.

Bei Fehleinmündung aller L.V., sehr selten auch bei nur teilweiser Fehleinmündung[6], sieht man röntgenologisch häufig einen 8förmigen Herzschatten. Die Form wurde auch mit einem Hantel verglichen. Die obere Hälfte des stehenden Achters kommt dadurch zustande, daß in der Gegend des Aortenknopfes bzw. der Herztaille eine Vorwölbung entsteht, die auf die abnorm einmündenden L.V. zurückzuführen ist[7, 8, 30, 41]. Ein Pulsieren der Hilen kann im allgemeinen nur dann festgestellt werden, wenn alle L.V. in den rechten Vorhof bzw. in dessen Zuflußgebiet einmünden[31]. Die aneurysmatische Erweiterung der oberen Hohlvene, die in manchen Fällen an der Einmündungsstelle zustandekommt, führt bei der Herzkatheterisierung vom linken Arm aus häufig zu einem Einrollen der Katheterspitze in diesem Bereich[8]. Grundsätzlich gilt bei Fehleinmündung aller Lungenvenen, daß man in den Vorhöfen und in den Arterien denselben Sauerstoffgehalt feststellen kann[1].

Die Fehleinmündung eines Teiles der L.V. ist meistens mit einem Vorhofseptumdefekt verbunden und selten als isolierte Fehlbildung vorhanden[29]. Sie verursacht röntgenologisch ein stärkeres Hervortreten des Stamms der A. pulmonalis und ihrer Verzweigungen sowie mitunter eine mäßige Vergrößerung des rechten Ventrikels. Im Gegensatz zu der stärkeren Durchblutung der normal abgeleiteten Lungenabschnitte können diejenigen Lungenlappen, deren Venen abnorm einmünden, Zeichen verringerter Durchblutung aufweisen[10]. Wie schon weiter oben erwähnt, treten Dekompensationszeichen, ebenso wie leichtere Grade von Cyanose erst dann auf, wenn mehr als 50% der L.V. abnorm einmünden. Die Auskultationsphänomene sind verschieden (systolische und diastolische Geräusche, akzentuierter oder gespaltener 2. Ton). Mitunter leiden die Patienten an Bronchitis oder klagen über Hämoptoen, Herzklopfen oder präkordialen Schmerz[18].

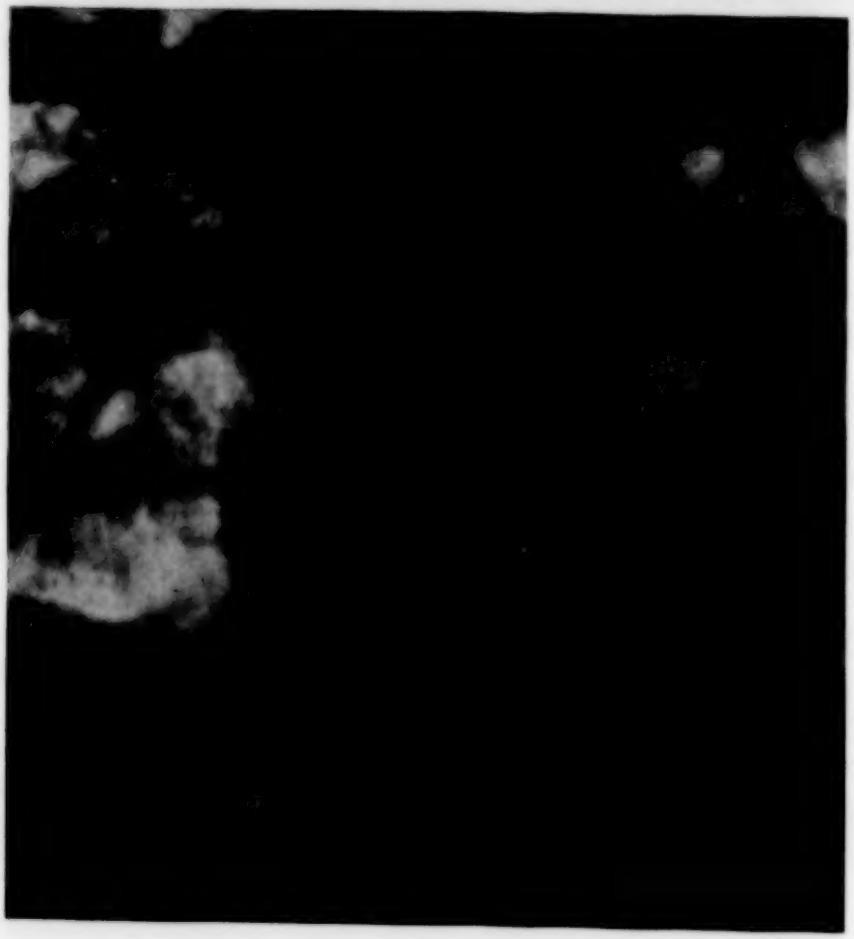
Mitunter bleibt es im Verlaufe einer Herzkatheteruntersuchung ungewiß, ob der Katheter eine linke Lungenvene direkt vom rechten Vorhof aus (über eine in diesen einmündende abnorme Lungenvene) oder über einen Vorhofseptumdefekt und den linken Vorhof erreicht hat. Die Wahrscheinlichkeit, daß ein Vorhofseptumdefekt passiert wurde, ist aber, wenn es sich um linke L.V. handelt, im allgemeinen sehr groß, da linke Lungenvenen nur selten in den rechten Vorhof münden[5]. In manchen, durchaus aber nicht in allen Fällen läßt sich aus der Formanalyse der Druckkurven eine Entscheidung darüber fällen, ob der linke Vorhof passiert wurde[29, 31]. Grundsätzlich ist die Druckkurve des rechten Vorhofs von der des linken dadurch unterschieden, daß bei dieser das Druckniveau um etwa 5 mm Hg höher liegt und die 2. Welle höher als die 1. ist[29]. Im rechten Vorhof ist die 1. Welle der Druckkurve höher. Dieser Druckunterschied ist vor allem bei kleineren Vorhofseptumdefekten (unter 2 cm^2) festzustellen. Bei größeren Defekten kommt es hingegen meist zu einem Druckaus-

gleich[4,5]. Besder wies auf die differentialdiagnostischen Möglichkeiten bei Verwendung des Photozellenkatheters hin. Er gibt außerdem als differentialdiagnostisch wichtiges Merkmal an, daß bei abnormer Einmündung von L.V. die Katheterspitze beim Zurückziehen des Katheters mehr am rechten Kontur des rechten Vorhofs verbleibt, während ein Abweichen nach links dorsal mehr für die Passage durch einen Vorhofseptumdefekt spricht. Die Fälle der Abbildungen 2 und 3 sollen dies veranschaulichen. Bei dem Fall der Abb. 2 handelt es sich um eine 18jährige Patientin (Prot. Nr. 897) mit Vorhofseptumdefekt (Secundum-Typ) und einer in den kranialen Bereich des rechten Vorhofs einmündenden Lungenvene (Abb. 2a). Eine in den linken Vorhof einmündende Lungenvene wird in der Abb. 2b dargestellt. Das Elektro- und Vektorkardiogramm zeigt die Zeichen eines Rechtsschenkelblocks (Volumenhypertrophie des rechten Ventrikels), die 4. und 5. Kurve der Abb. 2c zeigen die in der abnorm mündenden rechten sowie die in der linken Lungenvene gewonnenen Druckkurven. Die Druckwerte liegen links etwas höher (10 bis 14 mm Hg) als rechts (8—9 mm Hg). Beide Kurven zeigen eine im Prinzip „arterielle" Form. Die aus der rechten Lungenarterie gewonnene Druckkurve zeigt gleichfalls einen systolischen Druck von etwa 13 mm Hg.

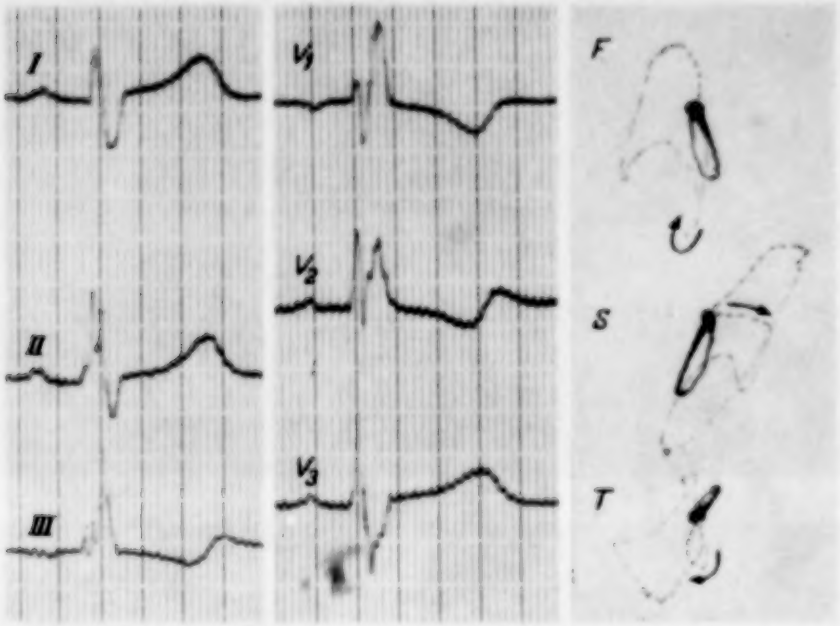
Im Gegensatz zu dem Fall der Abb. 2 ergaben die während der Katheterpassage gewonnenen Druck- und Sauerstoffwerte des Falles der Abb. 3 (8jähriger Patient mit Tricuspidalatresie, Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt, Prot. Nr. 666), daß die rechte Lungenvene vom linken Vorhof aus, mithin nach Passage eines Vorhofseptumdefektes, sondiert wurde. Rechts von den beiden Röntgenbildern (Abb. 2a u. c) sind die zugehörigen Druckkurven dargestellt, die gleichfalls arteriellen Charakter aufweisen (Abb. 2b u. d). Die A. pulmonalis konnte in diesem Falle — wie meist bei Tricuspidalatresie — nicht sondiert werden.

Die auffallende „arterielle" Form der in den Lungenvenen registrierten Druckkurven kann theoretisch auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden: Es kann sich um eine teilweise Fortpflanzung des Druckes vom arteriellen Schenkel des Lungenkreislaufes handeln, worauf auch Weissel und Mitarbeiter hinwiesen. In Fällen von Vorhofseptumdefekt oder abnormer Einmündung von Lungenvenen könnte eine Erhöhung der Amplitude der Druckkurve mit durch das vergrößerte Schlagvolumen des rechten Ventrikels bedingt sein. Eine Mitteilung von Pulsationen von den den Lungenvenen benachbarten Arterien her ist kaum in Erwägung zu ziehen. Schließlich weisen gewisse formanalytische Merkmale der Druckkurven auch auf eine Beeinflussung von seiten der Vorhofdrucke hin. Auch hier bietet sich grundsätzlich die Möglichkeit der Messung der Pulswellengeschwindigkeit, wenngleich die Messung der tatsächlichen Entfernung z. B. zwischen einem Lungencapillargebiet und einer Abnahmestelle in einer Lungenvene eine genaue röntgenologische Lokalisation

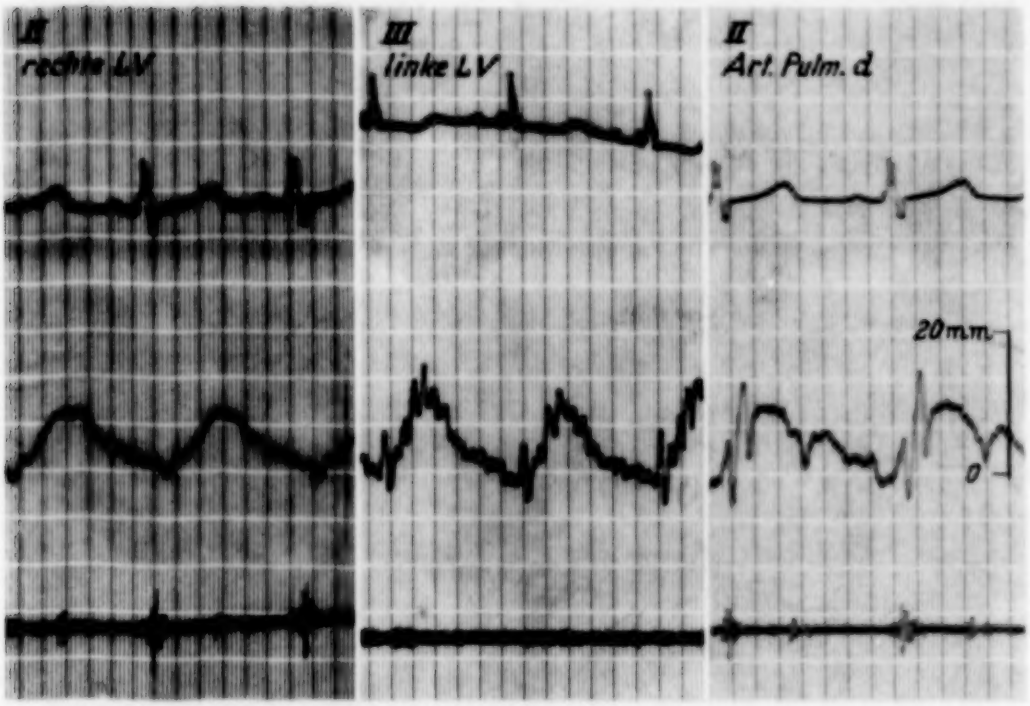
a



b



c



d

Abb. 2a—d. 18jährige Patientin (Prot. Nr. 897) mit Septum secundum-Defekt und einer in den rechten Vorhof einmündenden rechten Lungenvene (a). In b ist eine in den linken Vorhof einmündende normale L.V. dargestellt. Die EKG- und VKG-Kurven zeigen einen Rechtsschenkelblock (VKG nach der Methode HUPKA-WENGER registriert). Die Druckkurven aus der rechten und linken Lungenvene sowie aus der rechten A. pulmonalis zeigen annähernd gleiche Druckwerte. Die in den Lungenvenen registrierten Druckkurven zeigen arterielle Form, jedoch einen gegenüber der Lungenarterie um 0,05—0,06 sec verspäteten Anstieg

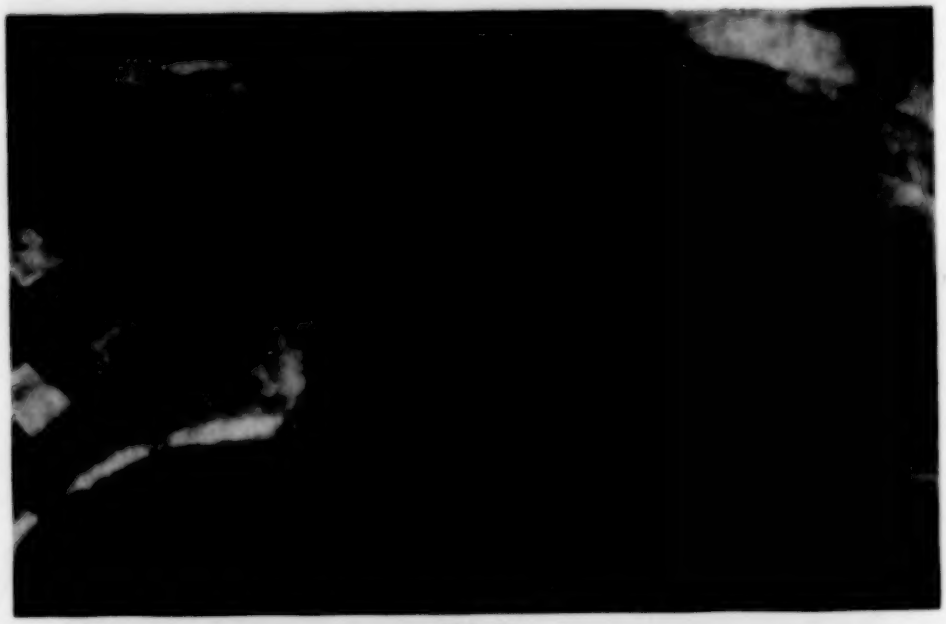


Abb. 3a

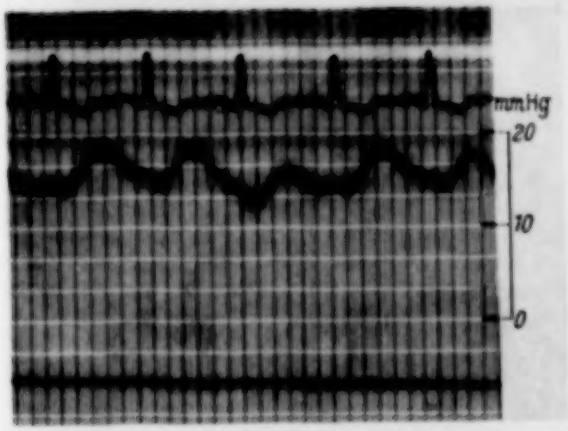


Abb. 3b

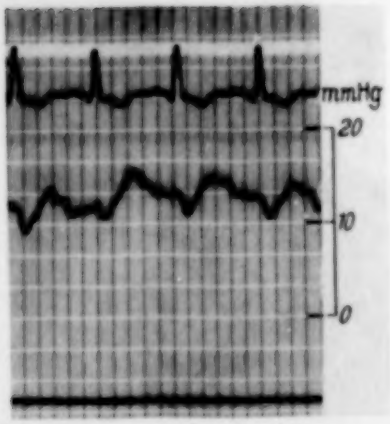


Abb. 3d

Abb. 3c

(in 2 Ebenen) erfordert. Es ergeben sich hier Parallelen zu der Messung der Pulswellengeschwindigkeit im Lungengefäßgebiet mit Hilfe der Elektrokymographie, wie sie von dem einen von uns (R. W.) gemeinsam mit Siedek u. Gmachl[36] angegeben wurde. Ein Beispiel der Verzögerung der Pulswelle im Lungengefäßgebiet, gemessen an den Druckkurven der

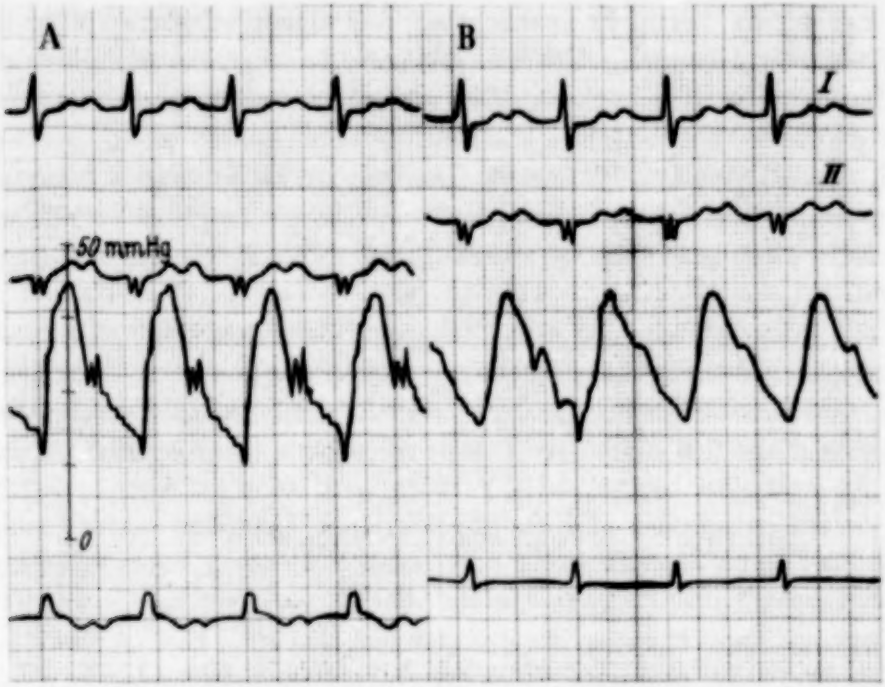


Abb. 4. Druckkurven der A. pulmonalis (A) und einer linken Lungenvene (B) als Beispiel der Verzögerung der Pulswelle im Lungengefäßgebiet

A. pulmonalis und einer linken Lungenvene, wird in der Abb. 4 dargestellt. In der Abb. 4 A (A. pulmonalis) beträgt die Zeitdauer vom Beginn von Q im EKG bis zum Beginn des Anstiegs der Pulswelle 0,08 bis zu deren Maximum 0,28 sec. In der Lungenvene[43] betragen die betreffenden Zeitabstände 0,12 bzw. 0,33 sec, woraus sich eine Verzögerung von 0,04—0,05 sec ergibt.

So wie in den beiden gezeigten Fällen konnten wir auch sonst Lungenvenen mit normaler oder abnormaler Einmündung häufiger bei Katheterisierung von der V. saphena aus darstellen.

Eine andere, nicht so seltene Einmündungsart ist die, bei der einige Lungenvenen in einen Sack münden, der mit dem rechten Vorhof bzw. mit beiden Vorhöfen (ohne Bestehenbleiben eines Septumrestes) in Verbindung steht. Hierher gehört die „Pseudolungenvenentransposition nach Derra", die Loogen und Mitarbeiter beschreiben.

Abb. 3a—d. 8jähriger Patient (Prot. Nr. 666) mit Tricuspidalatresie, Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt. In a wird eine (über den Vorhofseptumdefekt sondierte) in den linken Vorhof einmündende rechte, in c eine linke Lungenvene dargestellt. In b und d werden die zugehörigen Druckkurven arteriellen Charakters gezeigt

Wir möchten hier kurz den Obduktionsbefund einer 24jährigen Patientin mit großem Septum secundum-Defekt (Prot. Nr. 940) zitieren, bei der 4 Monate vor dem Tode im Rahmen der Durchuntersuchung eine Herzkatheterisierung durchgeführt worden war. Diese ergab neben dem Vorhofseptumdefekt den Verdacht auf eine in den rechten Vorhof einmündende rechte Lungenvene. Eindeutige Zeichen einer Passage des linken Vorhofes waren nicht nachweisbar. Der später erhobene Obduktionsbefund machte dies erklärlich. Die abnorme Lungenvene war vom rechten Vorhof aus über den Sack sondiert worden. Aus dem Obduktionsbefund (Pathologisch-anatomisches Institut der Universität Wien, Vorstand: Prof. Dr. H. Chiari, Obduzent: Dozent Dr. L. Kucsko): linsengroße Kommunikation zwischen Lungenvenensack und rechtem Vorhof, wobei die rechten Lungenvenen unmittelbar in der Umgebung des Defektes eintreten.

Durch die Verwendung von *Farbstoffverdünnungskurven* läßt sich die Diagnostik abnormer Lungenvenen wesentlich bereichern. Während von einer normal mündenden Lungenvene aus der mit Hilfe des Katheters injizierte Farbstoff schon nach etwa 6 sec im Ohrläppchen erscheint, kommt es zu einer bedeutenden Verzögerung, wenn die Vene in den rechten Vorhof einmündet und das Blut erst den Lungenkreislauf passieren muß. Man kann eine ähnliche Verzögerung bei einer Farbstoffinjektion in die vorgeschaltete Lungenarterie feststellen, wenn die Venen der betreffenden Lunge abnorm, die der anderen hingegen normal einmünden.

Das *Elektrokardiogramm* weist bei abnorm einmündenden L.V. einerseits die Zeichen einer Hypertrophie des rechten Ventrikels bzw. einer Dilatation und Hypertrophie des rechten Vorhofs, andererseits die Zeichen des häufig gleichzeitig vorhandenen Vorhofseptumdefekts auf. Schmidt beschreibt ein breites P dextrocardiale, eine verhältnismäßig zu weit rechts liegende elektrische Herzachse, sowie einen rudimentären Rechtsschenkelblock. Rechtstyp ohne Cyanose ist nach diesem Autor neben reiner Pulmonalstenose nur noch für die abnorme L.V.-Einmündung kennzeichnend. Man findet, besonders bei älteren Patienten, aber auch mitunter einen Linkstyp[34]. Dies ist dann verständlich, wenn die hämodynamischen Veränderungen, die sich im Laufe des Lebens als Folge einer „physiologischen Linkshypertrophie" einstellen, jene überwiegen, die auf die L.V.-Anomalie zurückzuführen sind. Vollständiger oder unvollständiger Rechtsschenkelblock, die häufig gefunden werden, sind besonders für Vorhofseptumdefekte charakteristisch. Nach der Deutung Cabreras sind diese EKG-Formen Folge der „diastolischen Überlastung" des rechten Ventrikels, die sowohl bei Vorhofseptumdefekt als auch bei der L.V.-Fehleinmündung zustande kommt. In dem gleichen Sinne können die mitunter hohen rechts-präkordialen T-Zacken gedeutet werden[34]. Mitunter findet man auch rS-Formen in allen Brustwandableitungen. Bei

Kindern wurden häufig weit nach links (bis V_5) reichende hohe R- mit tief negativen T-Zacken gefunden. SCHMIDT berichtet auch über ein häufigeres Vorkommen von Sinus- bzw. paroxysmaler Tachykardie. Bei totaler Fehleinmündung findet sich ein Rechtstyp von etwa 150° und häufig eine qR-Form rechts parasternal. Gerade dieses Zeichen wird bei Jugendlichen als sehr charakteristisch angesehen[34, 35].

Als *Therapie* kommt nur eine Operation in Frage. Es ergibt sich aus den obigen Ausführungen, daß bei einer einzigen fehleinmündenden L.V. eine Operation nicht notwendig ist. Bei Fehleinmündung aller L.V. ist wegen der damit verbundenen schlechten Prognose auf jeden Fall der Versuch einer operativen Korrektur indiziert. Falls gleichzeitig ein Vorhofseptumdefekt vorhanden ist, wird dieser erst nach Korrektur der Lungenvenenanomalie verschlossen. Eine V. cardinalis sinistra persistens darf, wenn eine Lungenvene in sie einmündet, nur oberhalb von dieser Einmündung unterbunden werden. Die von manchen Chirurgen angewandte Lob- oder Pneumektomie ergab keine sehr befriedigenden Ergebnisse. Im allgemeinen werden folgende chirurgischen Maßnahmen vorgenommen:

1. Bei Einmündung von Lungenvenen in den rechten Vorhof wird der betreffende Teil des rechten Vorhofs mit dem linken vereinigt, wobei der gleichzeitig vorhandene Vorhofseptumdefekt als Verbindungsweg erhalten bleibt (Atrioseptopexie).

2. In die obere Hohlvene einmündende L.V. werden entweder mit solchen, die in den rechten Vorhof münden, anastomosiert (weiteres Verfahren wie unter Punkt 1), oder es wird die obere Hohlvene unterteilt, wobei jener Teil, in den die L.V. münden, mit dem linken Vorhof vereinigt wird.

3. Wenn kein Vorhofseptumdefekt vorhanden ist, werden die abnormen L.V. mit solchen vereinigt, die in den linken Vorhof münden, sie werden direkt mit dem linken Vorhof anastomosiert, oder es wird nach Anlegung eines künstlichen Vorhofseptumdefektes eine Atrioseptopexie durchgeführt.

4. In manchen Fällen, so z. B. bei Einmündung in eine V. cardinalis persistens sinistra, bietet sich das linke Herzohr am günstigsten zur Anastomosierung an.

Es sei im Zusammenhang mit der Besprechung chirurgischer Fragen darauf hingewiesen, daß vor der Durchführung einer Pottschen oder Blalockschen Operation der Ausschluß des Bestehens abnormer Lungenvenen, die das Blut der betreffenden Lungenlappen ableiten, sehr wichtig ist. Andernfalls wäre nicht nur der Zweck der Operation nicht erreicht, sondern auch die Gefahr einer Rechtsinsuffizienz gegeben.

Zusammenfassung

1. Nach entwicklungsgeschichtlichen Bemerkungen wird auf die Anatomie abnorm einmündender Lungenvenen eingegangen. Hierbei werden insbesondere die Unterteilung der Fälle in solche mit teilweiser und in solche mit totaler Fehleinmündung, die Häufigkeit der verschiedenen Einmündungsstellen und das gleichzeitige Vorkommen anderer angeborener Anomalien des Herzens und der großen Gefäße berücksichtigt.

2. Im Anschluß an die Besprechung der Pathophysiologie der Anomalie werden ihre klinischen Eigenschaften beschrieben. Zum Unterschied von der im allgemeinen schlechten Prognose der totalen Fehleinmündung ist die Lebenserwartung recht gut, wenn weniger als 50% der Lungenvenen eine abnorme Einmündung aufweisen.

3. Diagnostisch ist vor allem die Herzkatheterisierung wichtig (Sondierung, Sauerstoffsättigung, Druckmessung, Farbstoffverdünnungskurven). Auf einige charakteristische röntgenologische Merkmale sowie auf die Bedeutung der Angiokardiographie wird hingewiesen.

4. Darüber hinaus gibt es eine große Zahl mehr oder weniger uncharakteristischer Merkmale (Klinik, Röntgen, Elektro- und Vektorkardiogramm, Phonokardiogramm), wobei vielfach eine Unterscheidung vom Vorhofseptumdefekt schwer oder nicht möglich ist.

5. Es werden 3 charakteristische Fälle beschrieben, wobei auf die „arterielle" Form der Pulskurven in den Lungenvenen sowie auf die diagnostischen Schwierigkeiten, die sich im Falle der Einmündung abnormer Lungenvenen in einen gemeinsamen Sack bzw. an der hinteren Grenze beider Vorhöfe in unmittelbarer Nähe eines Vorhofseptumdefektes ergeben, näher eingegangen wird.

6. Abschließend werden die Möglichkeiten einer operativen Korrektur besprochen. Es kommen insbesondere die Atrioseptopexie bzw. die Einpflanzung abnormer Lungenvenen in den linken Vorhof oder in andere Lungenvenen in Frage, während sich Pneum- oder Lobektomien hinsichtlich der Dauerergebnisse nicht bewährten.

Literatur

[1] Arthurton, M. W., R. V. Gibson and G. M. Woodwark: Anomalous pulmonary vein drainage into the coronary sinus. Brit. Heart J. **16**, 460 (1954).

[2] Barthel, H.: Mißbildungen des menschlichen Herzens. Stuttgart: Thieme 1960.

[3] Bayer, O., F. Loogen u. H. H. Wolter: Herzkatheterismus. Stuttgart: Thieme 1954.

[4] — u. H. H. Wolter: Atlas intrakardialer Druckkurven. Stuttgart: Thieme 1959.

[5] Bender, F.: Die Pulmonalvenentransposition und ihre Beziehungen zum Vorhofseptumdefekt. Arch. Kreisl.-Forsch. **33**, 310 (1960).

[6] — W. H. Hauss, F. Hilgenberg und G. Jungehülsing: Beitrag zur Differentialdiagnose angeborener Herzfehler. Dtsch. med. Wschr. **81**, 621 (1956).

[7] Brody, H.: Drainage of the pulmonary veins into the right side of the heart. Arch. Path. (Chicago) **33**, 221 (1942).

[8] Bruce, R. A., and J. M. V. Hagen: Anomaly of total pulmonary venous connection. Amer. Heart J. **47**, 785 (1954).

[9] Cabrera, C. E., and J. F. Monroy: Systolic and diastolic loading of the heart II. Amer. Heart J. **43**, 669 (1952).

[10] Dotter, Ch. T., N. M. Hardisty and J. Steinberg: Anomalous right pulmonary vein entering the inferior vena cava: 2 cases diagnosed during life by angiocardiography and cardiac catheterisation. Amer. J. med. Sci. **218**, 31 (1949).

[11] Gardner, F. O., and S. Oram: Persistent left superior vena cava draining the pulmonary veins. Brit. Heart J. **15**, 305 (1953).

[12] Gibert-Queraltó, J., M. Toner-Soler, J. Balcner-Vintro et J. M. Morató-Portell: Les anomalies du retour veineux au cœur. Diagnostic par le cathétérisme et l'angiocardiographie. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **12**, 30 (1956).

[13] Gilman, R. A., Ch. A. R. Skowron, B. G. Musser and Ch. P. Bailey: Partial anomalous venous drainage. Amer. J. Surg. **94**, 688 (1960).

[14] Goerttler, K.: Normale und pathologische Entwicklung des menschlichen Herzens. Stuttgart: Thieme 1958.

[15] Gott, V. L., zit. n. R. Ripper und Mitarbeitern, Z. Kreisl.-Forsch. **48**, 819 (1959)[32].

[16] Hallerbach, H., u. A. Schaede: Fortschr. Röntgenstr. **89**, 152 (1958).

[17] Hayek, H. von: Die menschliche Lunge. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.

[18] Hickie, J. B., T. M. D. Gimlette and A. P. C. Bacon: Anomalous pulmonary venous drainage. Brit. Heart J. **18**, 365 (1956).

[19] Holzmann, M.: Das EKG der kongenitalen Angiokardiopathien. Helv. paediat. Acta **4**, 244 (1949).

[20] Hughes, C. W., and P. C. Rumore: Anomalous pulmonary veins. Arch. Path. (Chicago) **37**, 364 (1944).

[21] Hupka, K., u. R. Wenger: Ein Beitrag zur Frage der vektorkardiographischen Ableitungstechnik. Z. Kreisl.-Forsch. **47**, 1030 (1958).

[22] Keith, J. D., R. D. Rowe, P. Vlad and J. H. O'Hanley: Complete anomalous pulmonary venous drainage. Amer. J. Med. **16**, 23 (1954).

[23] — — — Heart Disease in Infancy and Childhood. New York: The Mac Millan Comp. 1958.

[24] Kjellberg, S. R., E. Mannheimer, U. Ruhde and B. Jonsson: Diagnosis of congenital heart disease. Chicago: Year Book Publishers, Inc. 1954.

[25] Kiss, A., H. Partialla u. E. Pernkopf: Die Transposition der Venenmündungen. Virchows Arch. path. Anat. **324**, 707 (1954).

[26] Laurence, K. M., and R. J. K. Brown: Total anomalous drainage of pulmonary veins into the left gastric vein. Brit. Heart J. **22**, 295 (1960).

[27] Levinson, D. C., G. C. Griffith, R. S. Cosby, W. J. Zinn, G. Jacobson, S. P. Dimitroff and R. W. Oblath: Transposed Pulmonary Veins. Amer. J. Med. **15**, 143 (1953).

[28] Looges, F., O. Bayer, R. Riffert u. H. H. Wolter: Über die Einmündung von Lungenvenen in den rechten Vorhof und dessen Zuflußgebiet. Z. klin. Med. **151**, 340 (1954).

[29] — R. Riffert, E. Santa Maria u. H. H. Wolter: Anomalien der großen Körper- und Lungenvenen. II. Mitt. Z. Kreisl.-Forsch. **48**, 136 (1959).

[30] Miller, G., and B. E. Pollock: Total anomalous venous drainage. Amer. Heart J. **49**, 127 (1955).

[31] Nieveen, J., B. P. A. A. Homan, W. E. Marring et F. S. P. van Buchem: Pénétration dans l'oreillette droite des veines pulmonaires. Arch. Mal. Cœur **45**, 636 (1952).
[32] Rippert, R., E. Kriehuber u. F. Loogen: Anomalien der großen Körper- und Lungenvenen, III. Mittlg. Z. Kreisl.-Forsch. **48**, 819 (1959).
[33] Rotthoff, G., L. Lojacono, V. Puchetti e A. R. Fahmy: Difetto del setto interatriale con associata trasposizione di vene polmonari: Trattamento chirurgico. Chir. ital. **11**, 249 (1959).
[34] Schmidt, J.: Hämodynamik und Elektrokardiogramm, erläutert an den Herz- und Gefäßmißbildungen. Habilitationsschrift. Erlangen 1960.
[35] Sepulveda, G., D. S. Lukas and I. Steinberg: Anomalous drainage of pulmonary veins. Amer. J. Med. **18**, 883 (1955).
[36] Siedek, H., R. Wenger u. F. Gmachl: Elektrokymographische Untersuchungen am kleinen Kreislauf. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **17**, 170 (1951).
[37] Smith, J. Ch.: Anomalous pulmonary veins. Am. Heart J. **41**, 561 (1951).
[38] Snellen, H. A., and F. H. Albers: The clinical diagnosis of anomalous pulmonary venous drainage. Circulation **6**, 801 (1952).
[39] Swan, H. J. C., H. B. Burchell and E. H. Wood: Differential diagnosis at cardiac catheterization of anomalous pulmonary venous drainage related to atrial septal defects or abnormal venous connections. Proc. Mayo Clin. **28**, 452 (1953).
[40] — J. W. Kirklin, L. M. Becu and E. H. Wood: Anomalous connection of right pulmonary veins to superior vena cava with interatrial communication. Circulation **16**, 54 (1957).
[41] Taussig, H.: Congenital malformations of the heart. New York: The Commonwealth Fund 1948.
[42] Weissel, W.: Beitrag zur Pathophysiologie des Lungenkreislaufs. Cardiologia (Basel) **21**, 410 (1952).
[43] — F. Salzmann and H. Vetter: Pulmonary capillary arterial pressure pulse in man. Brit. Heart J. **14**, 47 (1952).
[44] Wenger, R.: Zur Technik der Herzkatheteruntersuchung, Z. Kreisl.-Forsch. **42**, 764 (1953).
[45] — Klinische Vektorkardiographie. Darmstadt: Steinkopff 1956.
[46] — and K. Hupka: A new vectorcardiographic lead system. Amer. Heart J. **57**, 340 (1959).
[47] Whitaker, W.: Total pulmonary venous drainage through a persistent left superior vena cava. Brit. Heart J. **16**, 177 (1954).

Dozent Dr. R. Wenger, Wien IX., Lazarettstraße 14,
I. Medizinische Universitätsklinik

Kurze Übersichtstabelle zur Geschichte der Medizin

Von LUDWIG ASCHOFF †, Freiburg i. Br., und PAUL DIEPGEN, Mainz

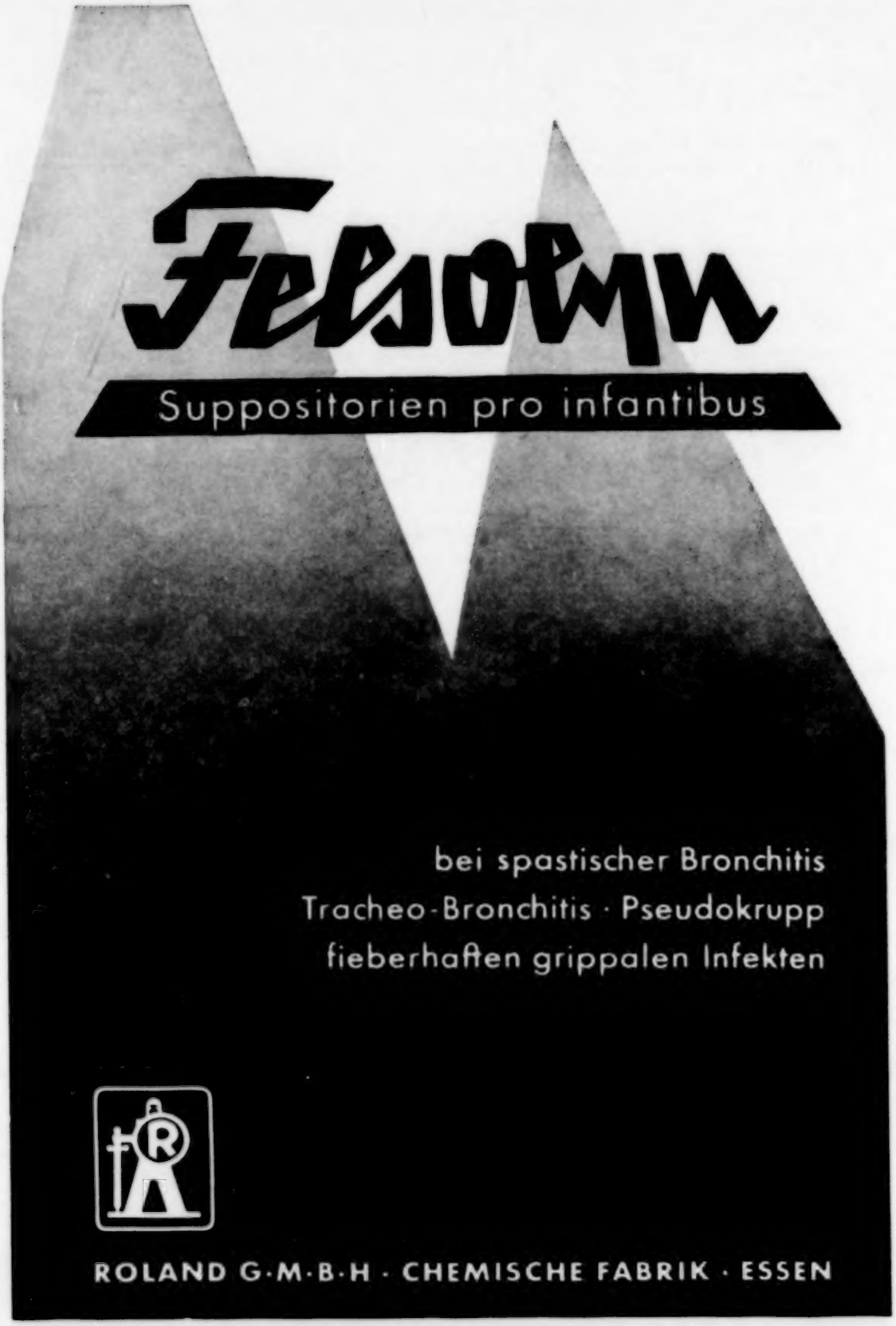
Siebente, neubearbeitete Auflage von PAUL DIEPGEN, Mainz, und HEINZ GOERKE, Berlin
VI, 85 Seiten Gr.-8°. 1960. Steif geheftet DM 10,50; Ganzleinen DM 13,50

AUS DEN BESPRECHUNGEN

„Nach mehrjähriger Pause erscheinen die bekannten Tabellen in einer Neuauflage, in der die Darstellung medizingeschichtlicher Entwicklung bis in die neuere Zeit — etwa bis 1950 — fortgeführt wird. Bei der Vielzahl neuer medizinischer Errungenschaften namentlich des letzten halben Jahrhunderts ist die kurze tabellarische Zusammenfassung, welche eine wertmäßige Abschätzung und Auswahl verlangt, sicherlich keine leichte Aufgabe gewesen, doch muß den Verfassern bescheinigt werden, daß sie sie vorbildlich gelöst haben. Das Leitmotiv der Tabelle bleibt nach den Worten der Verfasser „das Bestreben, eine Übersicht über den Wandel der Grundlagen des ärztlichen Denkens zu geben und an den wichtigsten Tatsachen der Geschichte zu illustrieren". Die Einbeziehung der Medizin in die allgemeingeschichtliche Entwicklung bildet den besonderen Reiz des Buches, das dadurch nichts weniger als eine tote Aufzählung von Jahreszahlen und Ereignissen darstellt und jedem Arzt, der an der geschichtlichen Entwicklung seines Faches interessiert ist und sich ohne großen Zeitaufwand darüber orientieren will, eine willkommene Hilfe sein wird." *Niedersächsisches Ärzteblatt*

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Kinderarzt
Dr. Schede's Kindersanatorium
„Klaus-Andreas-Heim"
(17 b) Ühlingen, Breitwiesenhof, südl. Hochschwarzw. 659—950 m. 35 Kd. 0—13 J., Unterricht. StÄnd. kinderfachärztl. Betreuung i. Haus. Hallenschwimmbad



Der Inlandsauflage dieses Heftes liegt je ein Prospekt bei von den Firmen Dr. Mann, Berlin; Töpfer GmbH., Dietmannsried/Allg., und Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. Druck J. P. Peter Gebr. Holstein, Rothenburg ob der Tauber. — Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Printed in Germany